Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Der Magnesiumgehalt der Leber bei der Lebercirrhose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Harald Wilke
aus Bremen

1969

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Der Magnesiumgehalt der Leber bei der Lebercirrhose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Harald Wilke
aus Bremen

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Korreferent: Professor Dr. med. Diether Neubert

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. Februar 1969

Der Magnesiumgehalt der Leber bei der Lebercirrhose.

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2 - 21
1. Physiologie des Magnesiumstoffwechsels	2 - 7
2. Pathophysiologie des Magnesiumstoffwechsels	7 - 11
3. Der Magnesiumhaushalt bei der Lebercirrhose	11 - 17
4. Die CCl_4-Cirrhose als Modell der menschlichen Lebercirrhose.	17 - 21
C. Eigene Untersuchungen	21 - 31
Grundsätzliche Überlegungen	21 - 22
1. Methodik	22 - 23
2. Ergebnisse	24 - 31
D. Diskussion der Ergebnisse	31 - 37
E. Zusammenfassung	38 - 39
F. Literatur	40 - 47

Der Magnesiumgehalt der Leber bei der Lebercirrhose

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen, eine Schädigung dieses Organs führt zwangsläufig zu Störungen des gesamten Stoffwechsels. Bei der Lebercirrhose finden sich daher in verschiedenem Ausmaß Veränderungen im Kohlehydrat-, Eiweiß-, Fett- und Mineralstoffwechsel. Die klinische Auswertung der Stoffwechselstörungen erfolgt aus methodischen Gründen in der Regel durch Untersuchungen des Serums. Unter den Veränderungen im Mineralstoffwechsel ist besonders die Senkung des Serum-Kaliumspiegels bei der Lebercirrhose bekannt. Serum-Kaliumbestimmungen werden heute in der Leberdiagnostik routinemäßig durchgeführt.

In letzter Zeit ist das Verhalten des Magnesium-Stoffwechsels bei der Lebercirrhose verschiedentlich untersucht worden. Im Mittelpunkt stand dabei das Verhalten des Magnesiumspiegels im Serum. Die Ergebnisse sind allerdings nicht immer eindeutig interpretierbar und widersprechen zum Teil einander.

Mit Hilfe von Bestimmungen der Magnesium-Konzentration in Leber- und Nierengewebe sowie im Blutserum sollte untersucht werden, inwieweit der Stoffwechsel dieses Elementes bei der Lebercirrhose gestört ist. Dabei wurde so vorgegangen, daß an autoptischem Material gewonnene Werte mit entsprechenden Ergebnissen bei der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte verglichen wurden. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Mg-Gehalt der Leber bei der Lebercirrhose. Vergleichende Bestimmungen des Organ-Mg-Gehaltes bei Mensch und Tier sollten Aufschluß darüber geben, ob sich die Mg-Konzentration im Lebergewebe bzw. in den Leberzellen bei der Lebercirrhose ändert. Parallel durchgeführte Untersuchungen von Spielmann (1) betreffen den Mg-Gehalt der Niere und des Blutserums. Die Beziehungen zwischen dem Mg-Gehalt der Leber und des Serums bzw. der Niere werden diskutiert.

1. Physiologie des Magnesium-Stoffwechsels

Magnesium ist ein zweiwertiges Element, das im Periodensystem zusammen mit Calcium in der Reihe der Erdalkalimetalle erscheint. Das Atomgewicht des Magnesiums beträgt 24,3, die Ordnungszahl 12. Der Ionenradius dieses Elementes ist mit 0,78 Å im Verhältnis zu dem des Calciums (1,06 Å) verhältnismäßig gering. Es wird angenommen, daß diese physikalischen Größen für die biologische Wirkung des Magnesiums von großer Bedeutung sind.

Erste Hinweise auf die Bedeutung der Mineralstoffe für die Physiologie der Lebensvorgänge finden sich bei J. von Liebig (2). Die ersten physiologischen Untersuchungen mit Magnesium wurden 1869 von Jolyet und Calvours (3) durchgeführt. Sie beobachteten im Tierexperiment nach intravenöser Injektion von $MgSO_4$ zunächst einen Anstieg der Atemfrequenz, dann aber eine allmähliche Abnahme derselben und schließlich eine Atemlähmung. 1898 entdeckte Meltzer (4) die Mg-Narkose, die sich aber wegen der gefährlichen Nebenwirkungen nicht durchsetzen konnte. 1912 erfolgte die Strukturanalyse des Chlorophylls durch Willstädter. Die zentrale Stellung des Mg-Atoms im Chlorophyllmolekül war gewissermaßen ein Hinweis auf die große Bedeutung dieses Elementes in der Biologie. Inzwischen ist die Literatur über die Rolle des Magnesiums im Stoffwechsel nahezu unübersehbar geworden. Trotzdem kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden, in welcher Weise dieses Element in den Stoffwechsel eingreift. Eine Lösung dieses Problems könnte vielleicht durch Forschungen im Rahmen der noch in den Anfängen stehenden Molekularbiologie zu erwarten sein. Darüberhinaus sind quantitative Bestimmungen des Mg in biologischem Material auch heute noch mit einer relativ grossen von der Methode abhängigen Fehlerbreite behaftet, da es noch keine exakte Bestimmungsmethode gibt.

Nach Bersin (5) sind die vom Organismus nur in sehr geringer Menge benötigten Spurenelemente (z. B. Kupfer, Gold, Blei, Zink) und die in größerer Menge erforderlichen Mineralelemente

zu unterscheiden. Zu den letzteren gehören neben den Alkalielementen Kalium und Natrium die Erdalkalielemente Calcium und Magnesium.

Der Bedarf an Mg wird für Erwachsene mit etwa 100 - 300 mg pro die angegeben (6,7). Von dieser Menge wird etwa ein Drittel im oberen Dünndarm und ein sehr geringer Anteil im Dickdarm resorbiert. Ein großer Teil des mit der Nahrung zugeführten Magnesiums wird wegen der relativ raschen Dünndarmpassage nicht vom Darm aufgenommen und erscheint in den Faeces (8). Die Ausscheidung erfolgt über die Galle sowie durch Darm und Niere. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Mg-Gehalt der Galle verglichen mit dem Mg-Gehalt anderer Körperflüssigkeiten relativ niedrig ist (9), sodaß dieser Ausscheidungsweg keine große Rolle spielen dürfte. Der Hauptanteil (etwa 140 - 160 mg täglich) wird durch die Niere ausgeschieden (10,11). Die im Darm resorbierte und die über die Nieren ausgeschiedene Mg-Menge entspricht sich also, die Mg-Bilanz ist beim gesunden Erwachsenen ausgeglichen.

Der tägliche Bedarf wird hauptsächlich durch chlorophyllhaltige pflanzliche Nahrungsmittel gedeckt. Daneben kommt Magnesium aber auch in ausreichendem Maße in den übrigen Nahrungsmitteln vor, sodaß rein alimentär bedingte Mg-Mangelzustände sehr selten sind. Im Darm wird das Magnesium in Form des zweiwertigen Ions (Mg^{++}) resorbiert. Die Transportmechanismen durch die Darmwand sind noch nicht geklärt. Wahrscheinlich spielt das ATP dabei eine Rolle (5). Im Blutserum wird Magnesium in ionisierter und komplexgebundener Form sowie in Proteinbindung transportiert. 45 % des Serum-Mg sind an Eiweiß gebunden und werden in der Niere nicht filtriert (12). Der Transport des Mg^{++}-Ions in die Zelle erfolgt gegen einen beträchtlichen Konzentrationsgradienten unter Energieverbrauch (12). Auch hierbei spielt wahrscheinlich das Adenosin-Phosphorsäure-System eine Rolle, das für den Transport von Molekülen durch die Zellmembran generell von Bedeutung ist (13).

Welche Funktion das Magnesium in der Zelle hat, ist noch nicht endgültig geklärt. Bereits im Jahre 1875 fiel Forster

(14) auf, daß die Mg-Konzentration im Gewebe höher als in den Körpersäften ist. Er bezeichnete Kalium, Magnesium und Phosphate als "Gewebesalze", während er die in den Körperflüssigkeiten in höherer Konzentration vorkommenden Natrium-, Chlor- und Calcium-Ionen zu den "Säftesalzen" rechnete. Die Funktion der anorganischen Bestandteile wurde zunächst eher statisch gesehen, insofern angenommen wurde, daß sie lediglich zur Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks und des Membranpotentials dienten.

Heute weiß man dagegen, daß Alkali- und Erdalkalimetalle für den Zellstoffwechsel sowie für Erregungsvorgänge von grundlegender Bedeutung sind. Die Rolle des Magnesiums ist allerdings nur teilweise geklärt. In der Zelle reagiert das Mg^{++} mit organischen Verbindungen (= Chelone) unter Bildung metallorganischer Komplexe (= Chelonate). Diese Chelonate können einfach zusammengesetzt sein, wie z. B. das anionische Mg^{++}-Chelonat des ATP, oder es liegen gemischte Chelonate vor (z. B. ATP-Mg^{++}-Coenzym A (5). Derartige gemischte Chelonate sind auch für die Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der nach Art eines Multienzymsystems reagierenden Mitochondrien notwendig (15). So wies z. B. Friedel (16) nach, daß die Anwesenheit von Mg^{++}-Ionen für die biosynthetischen Leistungen der Mitochondrienmembranen der Leberzelle erforderlich ist. Fehlen diese Ionen oder werden sie durch andere Metallionen ersetzt, so entstehen Enzymopathien. Ingraham und Green (17) nehmen an, daß durch die Bildung gemischter Chelonate ein energetisch günstiger Reaktionsmechanismus ermöglicht wird. Wahrscheinlich katalysiert Magnesium auf diese Weise alle bekannten ATP-abhängigen Reaktionen (5,10). Hieraus ergibt sich die Beteiligung der Mg^{++}-Ionen an fast allen enzymatischen Vorgängen des Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels sowie bei der oxydativen Phosphorylierung und bei der Biosynthese der Polynukleotide (18).

Der Mg-Stoffwechsel unterliegt verschiedenen physiologischen Einflüssen. An der Aufrechterhaltung eines normalen Serum-Magnesium-Spiegels sind nach experimentellen und klinischen Befunden verschiedene Hormone beteiligt. Adrenektomie

bewirkt beispielsweise eine Erhöhung des Mg-Spiegels im Serum, Hyperaldosteronismus dagegen eine Senkung (10,19). Bersin (5) weist darauf hin, daß Aldosteron die Elimination von Magnesium und Kalium erleichtert. Nach Aikawa (20) bewirkt Insulin die Aufnahme von Magnesium, Glucose und Kalium in die Zelle. Kumar et al. (21) untersuchten den Einfluß der Nebenschilddrüse auf den Serum-Mg-Spiegel und fanden, daß das Parathormon ähnlich wie beim Calcium wirkt. Allerdings reagieren die Nebenschilddrüsen auf Schwankungen des Serum-Mg-Spiegels nicht so empfindlich wie auf Veränderungen des Serum-Ca-Spiegels. Thyroxin scheint ebenfalls den Serum-Mg-Spiegel zu beeinflussen (22). Bei Hyperthyreodismus verdoppelt sich der Anteil des nicht an Eiweiß gebundenen Magnesiums im Serum, bei Myxoedem findet man niedrige Serum-Mg-Spiegel. Vasopressin (23) fördert ähnlich wie Parathormon die Mg-Retention in der Niere. Die Beeinflussung des Mg-Stoffwechsels durch Vitamin D ist umstritten. Hanna (24) beobachtete eine Senkung des Serum-Mg durch Vitamin D_2. Meintzer und Steenbock (25) halten dagegen eine Förderung der Mg-Resorption im Darm durch Vitamin D für möglich, was von anderer Seite bestritten wird (22). Interessant sind die Beziehungen des Magnesiums zum Calcium. Mg- und Ca-Ionen werden wahrscheinlich durch denselben Transportmechanismus im Darm aufgenommen und in den Nierentubuli rückresorbiert (26). Bei einem Überschuß von Ca^{++}-Ionen im Darm werden weniger Mg^{++}-Ionen resorbiert. Entsprechend diesem Antagonismus findet man bei experimentellem Mg-Mangel eine Hypercalcämie (27). Auch zwischen K^{+}- und Mg^{++}-Ionen bestehen im menschlichen und tierischen Organismus enge Beziehungen. Nach Bersin (5) treten Kalium- und Magnesium-Ionen während der katabolischen Stoffwechselphase aus der Zelle aus, in der anabolischen treten sie wieder ein. Insulin und Aldosteron beeinflussen den K- und Mg-Stoffwechsel in ähnlicher Weise (5). Darmfunktion, Art der Ernährung, Jahreszeit und Alter sollen unspezifische Einflüsse auf den Mg-Haushalt haben (10).

Nach Aikawa (10) ist zu berücksichtigen, daß im Organismus ein "Mg^{++}-Pool" besteht. Dieser "Pool" umfaßt vor allem solche Gewebe, die Magnesium schnell austauschen. Aikawa (10)

rechnet hierzu Bindegewebe, Haut, Parenchyme sowie den Magen-Darmtrakt. Knochen, Muskulatur und Erythrocyten tauschen Mg-Ionen dagegen sehr langsam aus, wie mit markiertem Mg 28 gezeigt werden konnte. Aikawa (10) bezeichnet diese Gewebe als "Mg^{++}-Reservoir". Nach Smith (28) und Duckworth (29) besteht zwischen dem Mg-Gehalt der Knochen und dem Serum-Mg eine Beziehung. Einen Überblick über die Verteilung des Magnesiums im Organismus soll Tabelle 1 geben. Die Werte differieren bei verschiedenen Autoren je nach der angewendeten Bestimmungsmethode.

Tabelle 1

Mg-Gehalt (Mensch)

Umgerechnet in mg/100 g Trockengewicht.

		Literatur
Knochen	93 - 361	(37, 51)
Parenchymatöse Organe	72 - 96	(51, 52, 40)
Leber	63 - 77	(5, 51, 54)
Niere	57 - 114	(51, 52, 55)
Aorta	38	(56)
Bindegewebe (Ratte)	7	(30)

Den höchsten Mg-Gehalt hat der Knochen, es folgen Muskulatur und parenchymatöse Organe (Milz, Leber, Niere). Den niedrigsten Mg-Gehalt hat offenbar das Bindegewebe. Auch innerhalb der Zelle ist das Magnesium nicht gleichmäßig verteilt. Thiers und Vallee (30) untersuchten mit Hilfe der Ultrazentrifugation verschiedene Rattenleberfraktionen (Tab. 2).

Tabelle 2

Mg-Gehalt von Rattenleberfraktionen (30) in mg/g Stickstoff.

Leber (gesamt)	8,5	Kerne und Zellreste	8,4
Mitochondrien	10,3	Überstehendes	5,3
Microsomen	9,9	Bindegewebe	3,8

Es zeigte sich, daß der Mg-Gehalt der Mitochondrien (bezogen auf g Stickstoff) am höchsten ist. Die niedrigste Mg-Konzentration hat das Bindegewebe der Leber. Da die enge Kopplung zwischen Magnesium und den Enzymen des intermediären Stoffwechsels bekannt ist, liegt es nahe, den hohen Mg-Gehalt der Mitochondrien auf ihren Enzymreichtum zurückzuführen.

2. Die Pathophysiologie des Mg-Stoffwechsels

Bersin (5) ist der Ansicht, daß "die Zeit nicht fern ist, daß Krankheitserscheinungen unter dem Bild von Ametallosen, Dysmetallosen, Hypometallosen den Arzt ... beschäftigen werden. Viel wird hierzu die Vervollkommnung der analytischen und diagnostischen Methodik beitragen." Dieser Satz gilt auch für Störungen des Mg-Stoffwechsels. Nach wie vor sind die Bestimmungsmethoden sehr unsicher oder so aufwendig und kompliziert, daß sie in der klinischen Routine noch keinen Platz haben.

Im Tierversuch sind experimentelle Mg-Mangelzustände erzeugt worden. Aikawa (10) berichtet über das Auftreten von Krämpfen, Haarverlust, akuter Hyperämie, Tachycardie und Mg-Verschiebungen innerhalb des Organismus, wobei die Leber einen Anstieg ihres Mg-Gehaltes aufwies, während dieser im Knochen abnahm. In der Niere ließ sich ein bemerkenswerter Abfall der Enzymaktivitäten der Mitochondrien feststellen. Schließlich kam es zu intrazellulären Kalkablagerungen und Nekrosen. Erstaunlicherweise änderte sich der Mg-Gehalt der Niere während des Experimentes nicht. Nach Thiers (31) ist der Mg-Gehalt der Mitochondrien von mit einer Mg-Mangeldiät ernährten Ratten signifikant erniedrigt. Dem entspricht der Befund von Vitale (32), daß diese Mitochondrien nicht mehr zur oxydativen Phosphorylierung fähig sind. Über Veränderungen im Myocard (33) sowie im Kleinhirn (34) wird von anderer Seite berichtet. Fitzgerald und Fourman (35) führten am Menschen Versuche mit einer Mg-armen Ernährung durch. Dabei zeigte sich eine Verminderung der Mg-Ausscheidung in Kot und

Urin auf unter 40 mg pro die. Der Serum-Mg-Spiegel blieb konstant. Versuche von Barnes et al. (36) bestätigten dieses Ergebnis. Bei vier gesunden männlichen Versuchspersonen konnten sie mit einer Mg-armen Diät einen Rückgang der renalen Mg-Ausscheidung auf Mengen unter 18 mg pro Tag beobachten, während die Ausscheidung im Stuhl nach einiger Zeit sogar völlig sistierte. Diese Versuche zeigen, daß der Organismus über gute Einsparmöglichkeiten für Magnesium verfügt. Da es sich bei dem im Stuhl ausgeschiedenen Magnesium fast ausschließlich um nicht absorbiertes Magnesium handelt (37), muß die Konservierung des Magnesiums vor allem in der Niere erfolgen.

Experimentelle und klinische Vergiftungen mit Magnesium, bzw. Hypermagnesiämien sind sehr selten und offenbar ohne Bedeutung. Aikawa (10) berichtet über einen Patienten, der bei einer Narkose mit $MgSO_4$ starb. Bei der Obduktion fanden sich eine Verfettung und eine trübe Schwellung des Leberparenchyms. Die Mg-Konzentration im Lebergewebe war extrem hoch.

Die Klinik des Mg-Stoffwechsels ist kompliziert, da von verschiedenen Autoren einander widersprechende Ergebnisse ermittelt wurden. Einen Überblick gibt Tabelle 3. Das einzige bisher bekannte Krankheitsbild, dem ursächlich ein Mg-Mangel zugrunde liegt, ist die normocalcämische Tetanie (10). Diese sehr seltene Krankheit geht mit choreiformen athetoiden Bewegungen (57), und neuromuskulärer Übererregbarkeit bzw. Krämpfen (22) einher. Dabei ist das Serum-Ca normal, während der Serum-Mg-Spiegel eine starke Erniedrigung aufweist (10). In der Veterinärmedizin kennt man eine entsprechende Erkrankung der Rinder unter dem Namen "Grass-Staggers" (10). Untersuchungen von Smith und Hammarsten (45) an chronischen Alkoholikern beweisen, daß die Verminderung des intrazellulären Magnesiums für die Entstehung neuromuskulärer Störungen entscheidend ist. Auch die neuromuskulären Symptome, die bei der normocalcämischen Tetanie auftreten, beruhen demnach wohl auf einer Verminderung der intrazellulären Mg-Konzentration.

-Stoffwechselstörungen bei verschiedenen Krankheiten.

Magnesium-Mangel

	Literatur
A. Klinische Symptome	
Tremor, Muskelzuckungen	(57)
Krämpfe, Bewußtlosigkeit	(22)
B. Krankheiten mit Mg-Mangel bzw. Hypomagnesiämien	
1. Normocalcämische Tetanie	(10)
2. Chron. Alkoholismus, Delirium tremens	(39,45,46, 47,48,50)
3. Parenterale Mg-freie Infusionen über längere Zeit	(38)
4. Hypoparathyreodismus	(10)
5. Malabsorption, Maldigestion	
Colitis ulcerosa	(5)
Idiopathische Steatorrhoe, Ileostomie	(24)
Pancreatitis	(10)
6. Nierenerkrankungen	
akute Nephritis	(44)
chron. Nierenerkrankung mit tubulärer Beteiligung, Nephrosen	(10)
7. Diabetische Acidose	(10)
8. Dekompensierte Herzfehler	(10)
9. Epilepsie	(10,44)
10. Hyperthyreose	(39)
11. Malignome	(10,40)
12. Lupus erythematode	(10)
13. Anämien, Tbc, Asthma bronchiale, Rachitis, Meningits	(10,42,43, 44)

. Magnesium-Überschuß

A. Klinische Symptome	
Beunruhigung, leichte Benommenheit, tiefes Coma (Mg-Narkose)	(22)
B. Krankheiten mit Vermehrung des Gesamt-Mg bzw. Hypermagnesiämien	
1. Niereninsuffizienz	(10,41,57)
2. Nephrose	(40)
3. Hypothyreose	(44)
4. Akuter Ileus, Leukämie, Pneumonie	(41)

Nach Tabelle 3 scheint auch bei chronischem Alkoholismus ein echter Mg-Mangelzustand vorzuliegen. Eindrucksvoll sind Versuche von Flink et al. (58), die Alkoholikern mit nachgewiesener Hypomagnesiämie $MgSO_4$ intramuskulär spritzten. Das Delirium tremens besserte sich nach kurzer Zeit. Smith und Hammarsten (45) fanden nur bei fünf von zwölf Patienten mit Delirium tremens Hypomagnesiämien, in allen zwölf Fällen bestand jedoch ein erniedrigter intrazellulärer Mg-Gehalt. Bei den übrigen in Tabelle 3 aufgeführten Krankheiten liegen teilweise unspezifische Veränderungen des Serum-Mg-Spiegels vor. Diese Schwankungen sind aber klinisch oft ohne Bedeutung, da zwischen dem Serum-Mg und den klinischen Symptomen bzw. dem Gesamtkörper-Mg keine feste Beziehung besteht (49). Randall (50) untersuchte mittels Autopsie oder Biopsie gewonnene Gewebe von Patienten mit eindeutig festgestellter Hypomagnesiämie. Mit verschiedenen Färbungen ließen sich keine Befunde erheben, die den Veränderungen bei magnesiumarm ernährten Ratten entsprochen hätten.

In der Therapie spielen Magnesium-Salze bisher keine große Rolle. Vergleicht man verschiedene Veröffentlichungen über die Therapie mit Mg-Salzen, so findet man allerdings eine erstaunliche Übereinstimmung. Die Verwendung von Mg-Salzen in salinischen Abführmitteln ist seit langem bekannt. Dieser Wirkungsmechanismus beruht auf der wasseranzienenden Kraft schwer löslicher Mg-Salze. Aus Tabelle 3 ergibt sich, daß eine Mg-Therapie außerdem bei nachgewiesenen Mg-Mangelzuständen sinnvoll ist. Diese "Substitutionstherapie" ist demnach bei normocalcämischer Tetanie, chronischem Alkoholismus und nach längerer parenteraler Zufuhr Mg-freier Infusionen indiziert. Die in der Tabelle 3 aufgeführten klinischen Symptome bei Mg-Mangel und Mg-Überschuß lassen an eine mögliche Therapie von Krampfleiden mit Mg-Salzen denken. Tatsächlich versuchte Blake (59) eine symptomatische Therapie des Tetanus mit Mg-Ionen. Nach Aikawa (10) und Prichard (60) ist eine Behandlung der Schwangerschaftstoxämie bzw. Eklampsie mit Mg-Salzen erfolgreich. Auch Spasmen der glatten Muskulatur, insbesondere Gefäßspasmen, die bei manchen Formen der Hypertension, der

Angina pectoris oder als renale Vasospasmen bei kindlicher Glomerulonephritis auftreten können, werden durch die Zufuhr von Mg-Ionen abgeschwächt oder kupiert (5). Gutensohn (61) berichtet über Therapieerfolge mit Mg-Ionen bei Spasmen im Verdauungstrakt, Dysmenorrhoen und asthmoiden Zustandsbildern. Der Wirkungsmechanismus bei der Therapie von Krampfzuständen der glatten und quergestreiften Muskulatur beruht wahrscheinlich auf der Blockierung der Erregungsüberleitung von der motorischen Endplatte bzw. vegetativen Nervenendigung auf die Muskelfaser. Auf dem Antagonismus von Mg- und Ca-Ionen beruht die Verwendung von Mg-Präparaten in der Antikoagulatientherapie (61). Ca-Ionen fördern die Gerinnung, während diese durch Mg-Ionen im Überschuß gehemmt wird. Die zentral und peripher sedierende Wirkung des Magnesiums ist dabei ein günstiger Nebeneffekt. Selye (62) hält es für möglich, daß Magnesium Nekrosen verhütet. Er geht davon aus, daß eine absterbende Zelle Kalium und Magnesium-Ionen verliert. Da den Mg-Ionen die Rolle eines Aktivators der oxydativen Phosphorylierung, also der energieliefernden Prozesse der Zelle zukommt, führt ihr Verlust zum Sistieren der Eiweißsynthese und somit zur Verhinderung der Zellregeneration. In Übereinstimmung damit stehen Untersuchungen von Pezold und Schauer (63), die gezeigt haben, daß Mg-Ionen auf dem Wege über eine Aktivierung von Gewebsenzymen die fettige Dystrophie von Zellen verhindern können.

3. Der Magnesiumhaushalt bei der Lebercirrhose.

Die Cirrhose der Leber ist das Resultat einer Reaktion auf verschiedene bekannte und unbekannte Noxen. Die Regel, daß auf verschiedene pathologische und physiologische Reize mit einer monotonen Reaktion geantwortet wird, gilt auch für dieses Krankheitsbild. Konstant anzutreffen ist eine knotige Parenchymumgestaltung mit einer diffusen Fibrose und mit Desorganisation der Läppchenstruktur. Außerdem findet man häufig - bei fortschreitender Cirrhose - Leberzellnekrosen und Rundzelleninfiltrationen in den periportalen Feldern sowie u. U. in den Bindegewebszügen, die die periportalen Felder mit den

Zentralvenen verbinden. Bemerkenswert sind auch ausgedehnte Wucherungen der kleinen Gallengänge. Das Endstadium der Cirrhose läßt nicht mehr die Morphogenese erkennen, daher ist eine Einteilung der Cirrhose nach der Ätiologie sehr schwierig. Gegenwärtig ist die Einteilung in drei morphologische Hauptgruppen üblich (s. Tab. 4).

Tabelle 4

Formen der Lebercirrhose.
-Modifiziert nach Murray-Lyon (64) und Popper-Schaffner (54)-

Morphologische Gruppen	Aetiologische Untergruppen
1. Portale Cirrhose Syn.: Laennec'sche Cirrhose atrophische Cirrhose septale Cirrhose	a) Stoffwechselstörungen und Speicherkrankheiten z. B. Fettc., C. bei Hämoch C. bei M. Westphal-Wilson C. bei Galaktosämie b) C. bei granulomat. Erkranku c) C. bei Parasitenbefall
2. Postnekrotische Cirrhose Syn.: toxische C. postkollapt. C.	a) Virushepatitis b) Intoxikationen (z.B. CCl_4,A c) Mangelernährung (Kwashiorko
3. Biliäre Cirrhose	a) cholangitische od. cholangi tisch bedingte Cirrhose b) C. bei extra- u. intrahepat Cholestase

Über die Ursachen der Bindegewebsentstehung bei der Lebercirrhose besteht keine Einigkeit. Wahrscheinlich ist die Ätiologie der Fibrosierung verschieden (64). Nach umfangreichen Zellnekrosen ist eine Konsolidierung der retikulären Fasern möglich. Außerdem kann eine Neubildung von kollagenen Fasern durch die Kupfer'schen Sternzellen erfolgen. Schließlich können die Bin-

degewebssepten durch eine Sprossung der Fibroplasten von den periportalen Feldern oder vom Läppchenzentrum aus entstehen. Der Grad der Cirrhose wird von der Stärke der Fibrose und vom Ausmaß des Läppchenumbaus bestimmt. Für die Aktivität des Prozesses sind Zahl der Leberzellnekrosen bzw. -mitosen und Stärke der Rundzelleninfiltration Ausdruck. Die Folgen der Lebercirrhose sind die portale Hypertension und eingreifende Stoffwechselstörungen, die im Extremfall zum Coma (hepaticum) führen können. Diese Stoffwechselstörungen sind sowohl auf den Parenchymschwund als auch auf die Schädigung bzw. Minderwertigkeit des persistierenden Parenchyms zurückzuführen. Die Schädigung der Parenchymzellen äußert sich in einer Verminderung der Aktivität vieler Fermente sowie in einer veränderten Permeabilität der Zellmembran (54).

Störungen im Mineralhaushalt können den Intrazellularraum, den Extrazellularraum und das Blutserum sowie den gesamten Organismus betreffen. Im Falle der Lebercirrhose kann darüber hinaus der Mineralstoffwechsel oder die Mineralzusammensetzung der Leber gestört sein. Veränderungen im Mineralhaushalt des Organismus oder der Zelle brauchen sich nicht im Serummineralgehalt wiederzuspiegeln (z. B. 65). Dieser Satz gilt auch für den Mg-Haushalt (39). Außerdem ist zu berücksichtigen, daß Mineralstoffwechselstörungen in engem Zusammenhang mit Störungen im Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel stehen. Beispielsweise ist aus klinischen Untersuchungen bekannt, daß die extrazelluläre Kaliumkonzentration durch Glukose/Insulin-Infusionen gesenkt werden kann (53,54). Ebenso wirkt sich eine (auch bei der Lebercirrhose beobachtete) fehlerhafte Zusammensetzung der Serumproteine auf den Serummineralspiegel aus, da Mineral- und Spurenelemente z. T. an Trägereiweiße gebunden sind. Nach Untersuchungen des K-Stoffwechsels kann der Elektrolythaushalt außerdem durch das Säure-Basen-Gleichgewicht beeinflußt werden (53).

Bisherige Untersuchungen über Mineralstoffwechselstörungen bei der Lebercirrhose betreffen vor allem den Kaliumhaushalt. Da zwischen Kalium- und Magnesium-Ionen im menschlichen und

tierischen Organismus enge Beziehungen bestehen (5), sollen hier die Ergebnisse einer mit anderen Beobachtungen in Übereinstimmung stehenden Arbeit von Artman und Wise (66) zusammengefaßt wiedergegeben werden. Bei der Lebercirrhose besteht eine Hypokaliämie sowie eine Kaliumverarmung des gesamten Organismus. Der K-Gehalt des Körpers ist parallel zum Schweregrad der Leberschädigung herabgesetzt. Das EKG zeigt dabei typische Veränderungen. Als Ursache für die Hypokaliämi nehmen die Autoren eine verringerte K-Zufuhr infolge Anorexie oder völliger Nahrungskarenz, K-Verlust durch Erbrechen, Durc fälle und Ascitespunktionen sowie die Verabreichung von Quecksilberdiuretika an. Ferner spielt die bei der Cirrhose beobachtete Glykogenverarmung eine Rolle; dabei soll Kalium zusam men mit Glykogen mobilisiert, in das Serum ausgeschwemmt und über die Niere ausgeschieden werden. Schließlich kann Kalium auch bei einer negativen Stickstoffbilanz vermehrt mit Eiweißabbauprodukten im Urin ausgeschieden werden. Aikawa et al. (67) konnten mit radioaktiv markiertem Kalium zeigen, daß bei kompensierten Lebercirrhosen nur der intrazelluläre Kalium-Gehalt vermindert ist, erst bei dekompensierten Cirrhosen tritt eine Verminderung des Serum-K (Hypokaliämie) auf. Die Veränderungen im Natrium-Haushalt sind nicht geklärt. Nac Amatuzio et al. (68) ist der Serumspiegel für Na-, Ca- und PO_4-Ionen bei dekompensierten Lebercirrhosen erniedrigt. Eber so berichtet Aikawa (67) über eine positive Na-Bilanz bei der Lebercirrhose. Untersuchungen von Talley et al. (69) haben dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigt. Gross und Ruhl (7 beobachteten bei kompensierten Cirrhosen einen Anstieg der Na-Konzentration in Serum und Erythrocyten. Nach Bersin (5) treten bei postalkoholischer Lebercirrhose im Lebergewebe zum Teil erhebliche Mineralverschiebungen auf (s. Tab. 5).

Tabelle 5

Mineralverschiebungen im Lebergewebe bei alkoholischen Lebercirrhosen (in mg/100 g Trockengewebe) (nach Bersin (5)).

	Zahl der Fälle	Pb	Fe	Mn	Cu	Zn	Mo
Normal	53	1,27	217,1	0,40	6,9	22,9	0,3
Cirrhose	24	1,80	437,0	0,54	6,7	17,9	0,1

Einer Zunahme von Blei, Eisen und Mangan steht eine Abnahme von Zink und Molybdän gegenüber, während der Kupfergehalt kaum verändert ist. Nach verschiedenen Autoren ist die renale Zinkausscheidung bei Lebercirrhosen stark erhöht (71,85); dabei kommt es im Blutserum, in der Leber und in anderen Organen zu einer Erniedrigung der Zinkkonzentrationen. Gerlach (73) wies nach, daß der Cu-Gehalt cirrhotischer Lebern deutlich erhöht ist, konnte aber keine Beziehung zwischen seinen Analysen und dem histologischen Bild herstellen.

Dem Mg-Stoffwechsel bei der Lebercirrhose wurde in den letzten Jahren besondere Beachtung geschenkt. Diesbezügliche Untersuchungen befaßten sich hauptsächlich mit dem Serum-Mg-Gehalt. Nach den bisherigen Angaben der Literatur scheint der Mg-Spiegel im Serum bei der Lebercirrhose erniedrigt zu sein. (12, 39, 47, 48, 58, 74, 75, 77). Küchel und Mitarbeiter (78) fanden zwar keine Erniedrigung des Serum-Mg-Spiegels, dafür aber eine Erniedrigung des Mg-Gehaltes der Erythrocyten. Gänze (79) konnte in einer Gruppe von 8 Patienten mit klinisch eindeutiger Lebercirrhose keine Mg-Konzentrationen außerhalb des Normbereichs in Serum und Erythrocyten feststellen. Er gibt allerdings zu bedenken, daß nur in zwei Fällen eine dekompensierte Cirrhose mit Ascites bestand; tatsächlich lag bei einem Patienten mit Ascites eine Erniedrigung des Mg-Gehaltes von Serum und Erythrocyten vor. Nach Flink et al. (58) besteht zwischen dem Schweregrad der Cirrhose bzw. der klinischen Symptomatik und dem Grad der Erniedrigung des Serum-Mg eine enge Beziehung; von anderen Autoren (12, 75, 77) wurde dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigt.

Für die Ausbildung einer typischen Mg-Mangelsymptomatik ist weniger die Erniedrigung des Serum-Mg als vielmehr die Verminderung des intrazellulären Magnesiums und des Gesamtkörper-Mg-Bestandes maßgebend (45, 49). Mit verschiedenen Methoden wurde untersucht, ob bei der Lebercirrhose eine Störung des Mg-Haushaltes im Sinne einer Verminderung des Gesamtkörper-Mg vorliegt. Für Küchel (77) ist der Mg-Gehalt der Erythrocyten ein Maß für den intrazellulären Mg-Gehalt schlecht-

hin. Von dieser Hypothese ausgehend, fand er bei dekompensier
ten Lebercirrhosen mit Ascites eine signifikante Erniedrigung
des intrazellulären Mg-Gehaltes. Hänze (79) ist der Ansicht,
daß die exakte Diagnose eines Elektrolytmangels nur durch
vollständige Bilanzuntersuchungen möglich ist. Durch entspre-
chende Untersuchungen von Randall und Mitarbeitern (50) wurde
bei mehreren Patienten mit symptomatischem Mg-Mangel eine
deutliche Mg-Retention (= negative Mg-Bilanz) gefunden. Im
Falle der Lebercirrhose wurden derartige Untersuchungen bisher
allerdings noch nicht angestellt. Eine weitere Methode für
den Nachweis von Störungen des Mg-Haushaltes im Organismus
ist die Verwendung von radioaktivem Magnesium 28. Martin und
Bauer(77) untersuchten auf diese Weise 42 Patienten mit ei-
ner Lebercirrhose oder chronischem Alkoholismus. Dabei stell-
ten sie eine Hypomagnesiämie sowie eine Verminderung des Mg-
Gehaltes der Erythrocyten fest. Erstaunlicherweise war bei Pa
tienten mit symptomatischem Mg-Mangel die Mg-28-Anhäufung in
den Knochen, die etwa 50 % des Gesamtkörper-Mg enthalten, seh
niedrig. Dieses Ergebnis spricht allerdings weniger für eine
Unzulänglichkeit der Methode, wie von einem Kritiker (80) be-
hauptet wurde, als vielmehr für eine unwesentliche Beteili-
gung der Knochen am Mg-Austausch, wie aus verschiedenen Ver-
öffentlichungen hervorgeht (z. B. 10, 74).

Über die Ursachen des Mg-Mangels bei der Lebercirrhose
gibt es verschiedene Ansichten. Angeschuldigt werden die ver-
minderte Nahrungsaufnahme (81), die mit einer Leberschädigung
verbundene verminderte gastrointestinale Resorption (77), die
magnesiuretische Wirkung des Alkohols bei Alkoholcirrhosen (4
und die vermehrte Mg-Ausscheidung durch den bei der Leber-
cirrhose auftretenden sekundären Hypoaldosteronismus (10, 82,
83). Die bei einem Leberparenchymschaden auftretende Störung
des Kohlehydratstoffwechsels sowie die Vermehrung der nicht
Mg-bindenden Gammaglobuline bei gleichzeitiger Verminderung
der Mg-bindenden Albumine (79) können den Mg-Haushalt ebenfal
beeinflussen. Außerdem wirken sich natürlich therapeutische
Maßnahmen, wie Mg-freie Infusionen über längere Zeit (38),
Verabreichung von Diuretika (79, 84) und Ascitespunktionen
(79) auf den Mg-Stoffwechsel aus.

Bei Auswertung der vorliegenden Literatur läßt sich zusammenfassend sagen, daß die Erniedrigung des Serum-Mg bei der Lebercirrhose als erwiesen gelten kann. Eine Verminderung des intrazellulären Magnesiums und des Gesamtkörper-Mg ist bei dekompensierten Lebercirrhosen mit Ascites sowie bei Alkoholcirrhosen sehr wahrscheinlich. Nur bei diesen Formen der Cirrhose wurden dementsprechend typische Mg-Mangelsymptome in Form von neuromuskulären Störungen (z.B. Tremor, 58) oder psychischen Alterationen (z. B. Ängstlichkeit, Verwirrtheit, psychotische Symptome, 12, 58) beobachtet. Mehrere Autoren halten daher eine Mg-Substitutionstherapie für sinnvoll. Nach Pezold und Schauer (63) wirken Mg-Ionen auf eine Reihe von Zellfermenten, vor allem auf die Gewebsphosphatasen, aktivierend. Die Einlagerung von Fett in die durch Thioazetamid geschädigte Leber wurde auf diese Weise verhindert. Flink et al. (58) konnten Mg-Mangelsymptome, die im Verlauf einer Alkoholcirrhose aufgetreten waren, schlagartig durch $MgSO_4$-Injektionen beseitigen. Über ähnliche Erfolge berichten auch Martin und Bauer (77). Küchel et al. (78) empfehlen die Verabreichung von Mg-Glutamat beim im Endstadium einer dekompensierten Lebercirrhose auftretenden Lebercoma. Dieses Medikament soll den Verlauf günstiger beeinflussen als Na-Glutamat. Da die Therapie mit Mg-Salzen relativ ungefährlich ist, und die Symptome einer Hypermagnesiämie (s. Tab. 3) erst bei einem Serum-Mg-Spiegel von 5 mg% auftreten (22), scheint eine prophylaktische Mg-Substitutionstherapie bei Lebercirrhosen indiziert zu sein.

4. Die CCl_4-Cirrhose als Modell der Lebercirrhose beim Menschen.

Die toxischen Eigenschaften des Tetrachlorkohlenstoffes wurden erstmals 1867 von Nunnely (86), Sansom (87) und Smith (88) beschrieben. Genauere Untersuchungen stammen von Lacquet (89) und Cameron et al. (90). Diese und andere Autoren beobachteten, daß die Leber 24 Stunden nach der Vergiftung mit CCl_4 zentrilobuläre Nekrosen aufweist. Cameron et al. (90) wiesen darauf hin, daß bei chronischer Vergiftung eine Lebercirrhose entstehen kann.

Im histologischen Bild findet man bei protrahierter Vergiftung zunächst eine Vakuolisierung der Zellen im Acinuszentrum. Die Zellen sind deutlich vergrößert und liegen in einer Anordnung, die den Stauungsstraßen bei einer Stauungsleber entspricht (91). Im folgenden Stadium der Vergiftung kommt es zu Nekrosen und zu einer Verfettung im Läppchenzentrum, nach einiger Zeit läßt sich im Gerüst eine vom Acinuszentrum ausgehende Zunahme des Bindegewebes feststellen. Das Bindegewebe weist in der Regel eine entzündliche Infiltration auf. Im Bereich der periportalen Felder und der erweiterten Sinusoide findet man Wucherungen von kleinen Gallengängen. Elektronenmikroskopisch kann man bei der CCl_4-Cirrhose die Proliferation der Fibroplasten und die Neubildung der kollagenen Fibrillen verfolgen (92). Es gibt keine Anzeichen dafür, daß die Fibrose durch einen Kollaps von Leberzelltrabekeln mit nachfolgender Verdichtung der Gitterfasern entsteht (92).

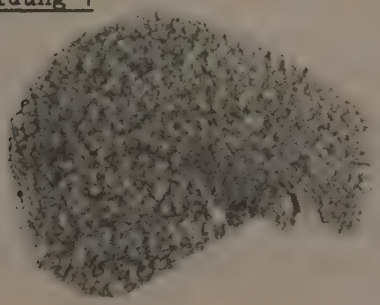
Neben der Schädigung der Leber findet man bei der CCl_4-Vergiftung in der Regel ausgeprägte Veränderungen an den Nieren, die histologisch und klinisch einer Nephrose entsprechen (Glomerulitis mit gesteigerter Permeabilität der Basalmembran 93). Die Schädigung des Pankreas (94), des Herzens (95), der Nebennieren (96), der Hoden (97) sowie die Reizung des sympathischen Nervensystems (98) sind meist nicht sehr deutlich.

Verschiedene Befunde lassen daran denken, daß das Ausmaß der durch CCl_4 hervorgerufenen Schädigungen geschlechtsabhängig ist. Übereinstimmend stellten verschiedene Autoren fest, daß die Leberschädigungen besonders bei männlichen Tieren auftreten (1, 100, 101). Tatsächlich ließ sich experimentell zeigen, daß den Östrogenen bei der Entstehung bestimmter Formen der Lebercirrhose eine Schutzfunktion zukommt (102). Außerdem hängt die Toxicität des Tetrachlorkohlenstoffs von der Art der Ernährung ab. Mit extrem eiweißarmer oder fettreicher Kost ernährte Tiere zeigten stärkere Leberschädigungen (99).

Es ist nicht geklärt, in welcher Weise CCl_4 die Leberzelle schädigt. Glynn et al. (103) betonen, daß mit CCl_4 behan-

delte Tiere eine ähnliche Leberschädigung aufweisen wie Tiere, die niedrigen O_2-Partialdrucken ausgesetzt werden. Sie vermuten, daß die Schädigungen im Läppchenzentrum Folge einer durch Gefäßspasmen hervorgerufenen Anoxie sind. Christie und Judah (104) sind der Ansicht, daß die energieliefernden Enzymsysteme der Zelle durch CCl_4 geschädigt werden. Sie konnten zeigen, daß die enzymatische Aktivität der Lebermitochondrien 5 - 10 Stunden nach einer CCl_4-Intoxikation herabgesetzt war. Andere Autoren (105, 106) wiesen darauf hin, daß außerdem die Fermente des Cytoplasmas sowie die Mikrosomen geschädigt werden. Auch die bei der CCl_4-Vergiftung regelmäßig auftretende Verfettung ist ein Ausdruck für die Schädigung von Leberfermenten. Die Analyse von Leberfett nach einer CCl_4-Vergiftung ergab, daß ein Teil des Fettes aus den Fettdepots des Körpers stammt (107). Vielleicht ist die Enzymschädigung auf eine Inaktivierung von SH-Gruppen zurückzuführen (108). Diese könnte erfolgen, indem CCl_4 in ein freies Radikal überführt wird oder durch seine Anwesenheit die Bildung eines freien Radikals anregt (109). Ebenfalls ungeklärt ist, weshalb CCl_4 bevorzugt die Zellen im Läppchenzentrum schädigt. Die Theorie, daß CCl_4 eine Schwellung der peripheren Zellen mit nachfolgender Konstriktion der Sinusoide und damit eine zentrale Anoxie und Nekrosen hervorruft (110), beruht nach Daniel et al. (111) auf histologisch anzweifelbaren Befunden. Mittels quantitativer histochemischer Enzymbestimmungen konnten Shank et al. (112) zeigen, daß zwischen den Leberzellen in verschiedenen Läppchenzonen deutliche Unterschiede bestehen. Nach Novikoff (113) ist darauf die bevorzugte Schädigung der Zellen im Läppchenzentrum zurückzuführen.

Abbildung 1



Feinknotige Cirrhose der Ratte nach CCl_4-Schädigung

In der experimentellen Pathologie ist der Tetrachlorkohlenstoff oft zur Erzeugung von Modellcirrhosen verwendet worden, da er ein spezifisches Lebergift ist und bei chronischer Applikation in etwa 10 % der Fälle zu Cirrhosen führt. Tatsächlich weist die CCl_4-Cirrhose der Ratte sehr viele Gemeinsamkeit mit der menschlichen Cirrhose auf. Morphologisch findet man eine grob- oder feinknotige Lebercirrhose (s. Abb. 1). Die Vv. hepaticae sind ebenso wie bei der Lebercirrhose des Menschen zahlenmäßig verringert, durch die knotigen Regenerat eingeengt und geschlängelt (114). Ebenso wie bei der menschlichen Lebercirrhose kommt es zu einer Erhöhung des portalen Drucks mit nachfolgender Ausbildung eines Kollateralkreislauf und gelegentlich zum Ascites (111). Die Serumtransaminasen zeigen bei der CCl_4-Intoxikation einen Anstieg (115). Zwischen d Grad der Zellschädigung und der Höhe des SGPT-Spiegels besteh eine gute Beziehung (116). In etwa 20 % der Fälle kommt es be der chronischen CCl_4-Vergiftung zu einem hepatorenalen Syndro (1, 117). Dabei ist die Nierenschädigung aber nicht die Folge der Lebererkrankung, sondern es liegt eine gleichzeitige Schä digung der Glomerula (Glomerulose) und der distalen Tubuli vor (118).

Ein Vergleich der Mineralstoffwechselstörungen, die bei der menschlichen Lebercirrhose und bei der CCl_4-Cirrhose der Ratte auftreten, ist nur möglich, wenn man die bei der CCl_4-Vergiftung auftretenden spezifischen Nierenschädigungen berücksichtigt. So berichtet Kühns (119) über einen Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels bei längerer CCl_4-Vergiftung. Als Ursache nimmt er den K-Austritt aus den zerstörten Leberzellen un eine verminderte renale K-Ausscheidung infolge der gleichzeit bestehenden Nierenschädigung an. Thiers et al. (120) untersuchten den Mg-Gehalt verschiedener Leberzellfraktionen bei akute CCl_4-Vergiftung und stellten fest, daß der Mg-Gehalt der Lebe Mitochondrien und -Mikrosomen abnimmt. Gleichzeitig nahm die Calzium-Konzentration entsprechend dem Antagonismus zwischen Ca- und Mg-Ionen zu. Der K-Gehalt der Mitochondrien verringert sich etwa parallel dem Mg-Gehalt. Bei der Interpretation dieser Befunde ist allerdings zu berücksichtigen, daß

bei akuten Intoxikationen auftretende Mineralstoffwechselstörungen nicht den Störungen bei einer chronischen Vergiftung zu entsprechen brauchen (119).

Eigene Untersuchungen.

Bestimmungen des Mg-Spiegels im Serum erlauben keine Aussage über den Mg-Gehalt in Geweben bzw. Organen (49). Trotzdem sind die Serum-Metall-Konzentration und die Organmetallkonzentration keine voneinander unabhängigen Größen. Maßhoff (72) weist beispielsweise darauf hin, daß "das Blutmetall im Rang über dem Organmetall" steht, da dem Blut eine Verteilerfunktion zukommt, indem es die Stapelung und Ausscheidung von Metallen vermittelt.

Auch isolierte Analysen des Mg-Gehaltes von Organen führen nicht zu eindeutig interpretierbaren Ergebnissen. Bei Bezug der Mg-Konzentration auf die Gewichtseinheit ergeben sich häufig Scheinveränderungen, da durch den unterschiedlichen Gehalt an Blut, Fett, Bindegewebe und anderen Substanzen Veränderungen der Konzentration an Mineralelementen vorgetäuscht werden. Als geeignete Bezugsgröße für die Mineralkonzentration eines Organes erweist sich der DNS-Gehalt, da zwischen ihm und der Zellzahl eine lineare Beziehung besteht (121). Durch die Bestimmung des Quotienten "Menge Mineral/Menge DNS" läßt sich der Gehalt an Mineral für die Zelle ermitteln.

Die Bestimmung der Mg- und DNS-Konzentration der Leber erfolgte bei möglichst frischen Leichen und zum Vergleich bei Ratten nach Erzeugung einer Cirrhose durch CCl_4. Spielmann (1) untersuchte parallel die Nieren und bestimmte außerdem den Serum-Mg-Gehalt bei der CCl_4-Cirrhose.

Da es für Leber und Niere zur Zeit keine genauen Angaben über den absoluten Mg- und DNS-Gehalt/Gewichtseinheit gibt, weil die Meßwerte je nach Methode und Ausgangsmaterial stark schwanken, sind entsprechende Analysen jeweils den ermittelten Normalwerten gegenüber zu stellen. Wir bestimmten die Normal-

werte bei Menschen, die plötzlich an Herzversagen oder an den Folgen eines Unfalls verstorben sind. Es wurde darauf Wert gelegt, daß die betreffenden Fälle keine Begleitkrankheiten aufwiesen, und daß keine eingreifende Therapie vorausgegangen war. Bei den Ratten erfolgte die Bestimmung der Normalwerte an Kontrolltieren, die unter gleichen Bedingungen wie die Versuchstiere gehalten wurden.

1. Zur Methodik

Zur chemischen Analyse wurden Organteile bei 100° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend im Achatmörser pulverisiert.

a) Mg-Bestimmung

Extraktion: Einfüllen von 20 mg Organtrockensubstanz in einen 10 ml Meßkolben. Zusatz von 1 ml 100 %iger Trichloressigsäure. 45 Minuten lang im Wasserbad bei 100° C erhitzen. Dann Auffüllen mit aq. bidest. auf 10 ml-Meßmarke und Zentrifugieren.

Die Bestimmung des Magnesium im Überstehenden erfolgte photometrisch mit der Titangelbmethode nach Organe und Rhine (122). Wir verwendeten eine von Günther (123) und Hänze (79) angegebene Modifikation dieser Methode. Bei peinlicher Einhaltung der Arbeitsvorschriften liefert diese Methode zuverlässige Ergebnisse.

b) DNS-Bestimmung

Da wir unsere Analysen in getrocknetem Gewebe durchführten, konnten wir ein vereinfachtes von Cerrioti (124) angegebenes Verfahren anwenden. 10 mg Trockensubstanz werden in 3 ml 10 %iger Perchlorsäure in Zentrifugenglas gegeben und 20 Minuten lang bei 70 ° C erwärmt. Danach Zentrifugieren und Abgießen des Überstehenden in einen 10 ml-Meßkolben. Das Zentrifugat nochmals mit Perchlorsäure unter denselben Bedin-

gungen extrahieren und erneut zentrifugieren. - Diesen Überstand ebenfalls in den Meßkolben geben und bis zur 10 ml-Marke mit Perchlorsäure auffüllen. Anschließend photometrische Bestimmung der Desoxyribose mit Diphenylamin nach Burton (125). Die Ergebnisse wurden in mg DNS-Phosphat umgerechnet.

Diese Methode ist sehr empfindlich und sehr gut reproduzierbar.

c) Tierversuche

Bei Ratten ist durch Tetrachlorkohlenstoff eine der menschlichen Lebercirrhose sehr ähnliche Leberschädigung zu erzeugen (111, 116, 126). Wistar-AF/Han-Ratten (bezogen von der Gesellschaft für Versuchstierzucht, Hannover) erhielten zweimal wöchentlich 0,2 ml CCl_4 subcutan. Diese Behandlung erstreckte sich über 8 Monate (= 64 Injektionen). Für den Versuch wurden 55 Tiere verwendet und mit den Kontrollen unter gleichen Bedingungen gehalten. Nach jeweils vier Wochen wurden je drei Versuchstiere und ein Kontrolltier getötet und die entsprechenden Lebern histologisch und biochemisch untersucht.

d) Histologische Untersuchungen

Alle chemisch analysierten Organe wurden auch histologisch untersucht (Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und Hämlaun-Scharlachrot). Die Stärke der entzündlichen Infiltration und das Ausmaß der Fibrose wurden nach dem histologischen Bild graduiert.

e) Statistische Berechnungen

Mittels der t-Verteilung wurde die Wahrscheinlichkeit p gesucht, mit der zwei Mittelwerte sich signifikant unterscheiden (Signifikanz bei $p<0,05$) (134).

2. Ergebnisse

Die in der Literatur mit einer gewissen Schwankungsbreite gegebenen Normalwerte für den Mg- und DNS-Gehalt von Leber und Niere lassen sich nach den eigenen Analysen im wesentlichen bestätigen (s. Tab. 6).

Tabelle 6

Normalwerte für den Mg- und DNS-Phosphat-Gehalt der Leber (in mg/100 g Trockengewebe). $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung.

	Zahl d. untersuchten Organe	eigene Ergebnisse $\bar{x} \pm s$	Literatur
Mensch			
Mg^{++}	7	73,6 ± 9,2	63 - 77 (5, 51, 54)
DNS-P	7	122,0 ± 22	----
Ratte			
Mg^{++}	8	79,9 ± 7,5	48 - 66 (132)
DNS-P	8	79,0 ± 16	72 - 95 (121, 134)

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist der Mg-Gehalt der Leber bei Mensch und Ratte unter normalen Verhältnissen praktisch gleich. Auffällig ist allerdings der unterschiedliche DNS-Gehalt: Die DNS-Konzentration ist in der Rattenleber wesentlich niedriger als in der menschlichen Leber. Da der DNS-Gehalt des Säugetierzellkerns eine Konstante darstellt (121), läßt dieser Befund an eine geringe Zellzahl der Rattenleber bzw. an eine ausgeprägte Vielkernigkeit (oder Polyploidie) der menschlichen Leberzelle denken.

Da festgestellt werden sollte, ob zwischen dem Grad der Entzündung (Rundzelleninfiltration) und dem DNS-Gehalt bei der chronisch fibroplastischen Entzündung eine Beziehung besteht, wurde das Ausmaß der entzündlichen Infiltration nach dem histologischen Bild graduiert. Für die einzelnen Enzün-

dungsgrade wurde auf dieser Grundlage der mittlere DNS-Gehalt errechnet (s. Tab. 7).

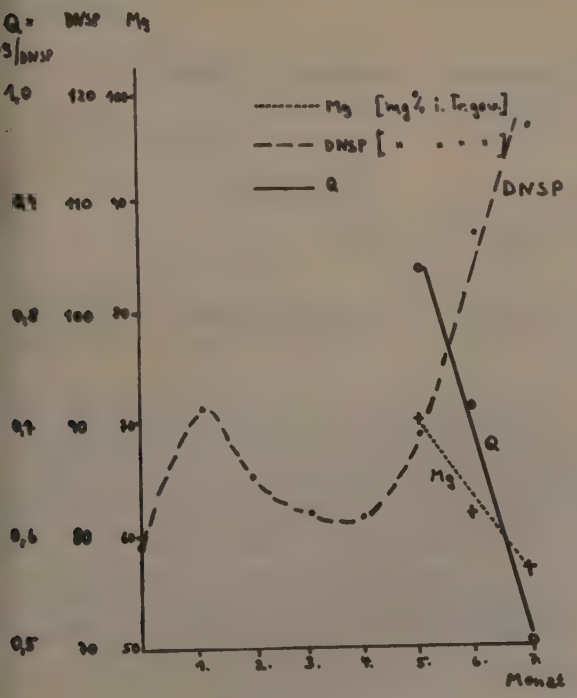
Tabelle 7

DNS-P-Gehalt der Leber (in mg/100 g Trockengewebe) bei Lebercirrhosen mit chronisch fibroplastischer Hepatitis. In Klammern Zahl der untersuchten Organe.

Histologisches Bild	Mensch	Ratte
Keine Rundzelleninfiltration (Entzündungsgrad 0)	79 (3)	78 (20)
mäßige Rundzelleninfiltration (Entzündungsgrad 1)	113 (10)	84 (25)
starke Rundzelleninfiltration (Entzündungsgrad 2)	131 (14)	111 (12)

Zwischen dem Grad der entzündlichen Infiltration und dem DNS-Gehalt besteht demnach eine nahezu lineare Beziehung. -

Abbildung 2



Chronische CCl_4-Vergiftung der Ratte.

Q, Mg^{++}, DNS in Abhängigkeit von der Zeit.

Abbildung 2 veranschaulicht die allmähliche Zunahme des DNS-Gehaltes bei der Entstehung der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte. In den letzten drei Monaten der Versuchszeit nimmt der DNS-Gehalt proportional der Versuchsdauer zu, während der Mg-Gehalt und somit das Mg/DNS-Verhältnis linear abnimmt. Hoffman et al. (127) bestimmten ebenfalls den DNS-Gehalt der Rattenleber bei CCl_4-Vergiftung und kontrollierten die Befunde histologisch. Sie fanden dabei eine ähnliche Zunahme der DNS pro Gewichtseinheit infolge der Infiltration mit Entzündungszellen.

Weiterhin wurde untersucht, ob zwischen dem histologisch ermittelten Ausmaß der mesenchymalen Neubildung bei der Lebercirrhose und dem Mg-Gehalt/Gewichtseinheit eine Beziehung besteht. Eine entsprechende Aufstellung gibt Tabelle 8 wieder.

Tabelle 8

Der Mg-Gehalt der Leber bei der Lebercirrhose in Abhängigkeit vom Grad der Fibrose (in mg/100 g Trockengewebe). Zahl der Fälle in Klammern.

Histologisches Bild	Stadium d. Fibrose	Mensch	Ratte
normale Leber	0	73,6 (7)	81,8 (8)
geringe Fibrose	I	70,0 (5)	65,3 (33)
mäßige Fibrose (mit Organumbau)	II	72,1 (10)	65,3 (6)
starke Fibrose (mit Organumbau)	III	68,5 (12)	56,0 (2)

Nach Tabelle 8 nimmt der mittlere Mg-Gehalt der Leber bei der Lebercirrhose mit zunehmendem Grad der Fibrose ab. Eine signifikante Verminderung des Mg-Gehaltes ist aber nur bei der Leber der Ratte zu verzeichnen. Die Ergebnisse der Tabelle 8 erlauben noch keine Aussage über den Mg-Gehalt der Leberzelle, da der Mg-Gehalt auf die Gewichtseinheit (mithin auf Parenchym-, Fett-, Bindegewebe und Blut)bezogen ist.

Nach den Angaben verschiedener Autoren ist der DNS-Gehalt eines Organes bei der chemischen Analyse von Mineral- und Spurenelementen zur Zeit das beste Bezugssystem (76, 121, 128). Nach Thomson et al. (121) ist der DNS-Genalt der Rattenleber nahezu konstant. Geschlecht, Gravidität, Anstrengungen und Art der Ernährung sowie verschiedene Gifte haben auf den DNS-Gehalt des Leberzellkerns keinen Einfluß. Die betreffenden Autoren vermuten außerdem, daß die DNS-im Gegensatz zum Proteinstickstoff, zur RNS oder zum Lipidphosphor selbst bei wechselnder Zellmasse konstant bleibt.

Bengmark und Olsson (130) untersuchten die Reversibilität der Leberfibrose bei CCl_4-Vergiftung mittels Hydroxyprolin-Bestimmungen und bezogen dabei den Hydroxyprolin-Gehalt der Leber auf die DNS. Wir gingen bei der Interpretation unserer Mg-Analysen ähnlich vor und bildeten einen Quotienten $Q = \frac{\text{Mg-Gehalt (mg\%)}}{\text{DNS-P-Gehalt (mg\%)}}$. Dabei ergaben sich für die normale und cirrhotische Leber die in Tabelle 9 wiedergegebenen Werte.

Tabelle 9

Quotient Mg/DNSP bei der Lebercirrhose. Zahl der Fälle in Klammern. $\bar{x}$ = Mittelwert, s - Standardabweichung, p = Unterschied der Mittelwerte.

	Normalwerte	Lebercirrhosen (Fibrosestad.II + III)	p
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
Mensch	0,64 ± 0,09 (7)	0,58 ± 0,26 (21)	> 0,05
Ratte	1,11 ± 0,29 (8)	0,52 ± 0,20 (8)	< 0,01

Die statistische Auswertung der Tab. 9 ergibt, daß Q bei der Ratte im Falle der Cirrhose signifikant erniedrigt ist. Bei der menschlichen Lebercirrhose scheint der Mg-Gehalt pro Zel zahl demgegenüber nur geringfügig vermindert zu sein.

Bei der Lebercirrhose findet man eine Neubildung von Bindegewebe, die von einer entzündlichen Zellinfiltration begleitet ist, sowie einen Umbau der Läppchenstruktur. Der Grad der

Cirrhose wird von der Stärke der Fibrose bzw. der Rundzelleninfiltration und vom Ausmaß des Läppchenumbaus bestimmt. Tabelle 6 zeigt, daß zwischen der histologisch feststellbaren entzündlichen Infiltration und dem biochemisch ermittelten DNS-Gehalt eine Proportionalität besteht. Nach Tabelle 7 nimmt der absolute Mg-Gehalt des Lebergewebes (zumindest bei der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte) proportional zur Stärke der Fibrose ab.

Da wir feststellen wollten, wie sich das Mg/DNS-Verhältnis (Q) in Abhängigkeit von Fibrosegrad und Stärke der entzündlichen Infiltration verhält, graduierten wir die Cirrhosen nach dem histologischen Bild und berechneten Q für die einzelnen Gruppen (Tab. 10 und Abb. 3).

Tabelle 10

Einfluß von Fibrose- und Entzündungsgrad auf das Mg/DNS-Verhältnis (Q) der Leber. In Klammern Zahl der untersuchten Organe. $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, a = Streubereich der Extremwerte.

a) Mensch

	Fibrosegrad I	II	III
	$\bar{x} \pm$ a	$\bar{x} \pm$ a	$\bar{x} \pm$ a
Entzündungsgrad 0	1,00 ± 0,29(2)	---	---
" 1	0,69 ± 0,17(2)	0,77 ± 0,46(6)	0,64±0,09(2
" 2	0,50 (1)	0,55 ± 0,33(4)	0,42±0,14(9

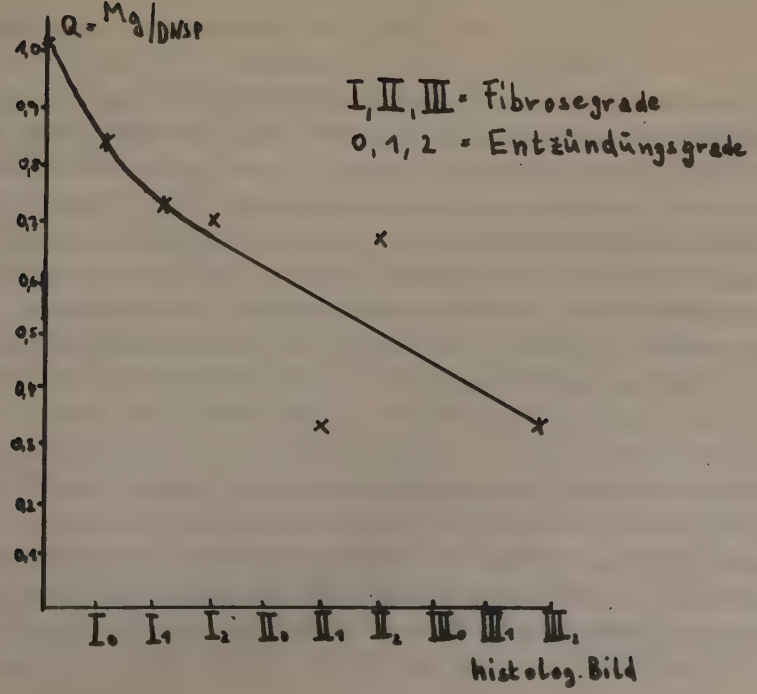
b) Ratte

	$\bar{x} \pm$ s	$\bar{x} \pm$ s	$\bar{x} \pm$ s
Entzündungsgrad 0	0,84 ± 0,15(7)	---	---
" 1	0,72 ± 0,17(21)	0,33 (1)	---
" 2	0,70 ± 0,17(5)	0,37 ± 0,18(4)	0,33±0,04(2

Wie Tabelle 10 zeigt, ist bei eindeutigen durch Umbau charakterisierten Cirrhosen (Grad der Fibrose II und III) stets eine entzündliche Zellinfiltration vorhanden. Der Quotient Mg-Gehalt pro Zellzahl nimmt sowohl mit dem Grad der Fibrose (waagerechte Spalte der Tab. 10) als auch mit dem Grad der entzündlichen Zellinfiltration (senkrechte Spalte der Tab. 10) ab. Nach der statistischen Berechnung ist Q bei starken Cirrhosen (Grad der Fibrose III, der Entzündung 2) sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte signifikant erniedrigt (Mensch $p < 0{,}02$, Ratte $< 0{,}01$).

Abbildung 3

Einfluß von Fibrose- und Entzündungsgrad auf das Mg/DNS-Verhältnis der Leber (Ratte).



Die Abnahme des Quotienten Mg/DNS zeigt sich besonders deutlich im Tierversuch (Abbildung 3).

Abschließend seien noch einige Nebenbefunde erwähnt, die in Tabelle 11 zusammengefaßt sind.

Tabelle 11

Analysenwerte der normalen, fetalen, cirrhotischen und carcinomatösen Leber (Mensch). $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, a = Streubereich der Extremwerte.

	Zahl d. Fälle	H_2O %	Mg mg% i. Tr.	DNS-P	Q
Normal ($\bar{x} \pm s$)	7	75	73,6 ± 9,2	122±22	0,64±0,0
Fetus (ca. 7 Mon.)	1	82	59,8	162	0,37
Cirrhose ($\bar{x} \pm s$)	21	77	68,6 ± 22,8	127±27	0,58±0,2
Carcinom ($\bar{x} \pm a$) (hepatozell. bei Cirrhose)	3	78	80,2 ± 20,3	148±10	0,55±0,1

mg% i. Tr. = mg in 100 g Trockengewe

Die chemische Analyse einer foetalen Leber ergab (wie zu erwarten) einen hohen Wassergehalt. Der DNS-Gehalt war mit 162 mg% um etwa 30 % höher als der Normalwert. Dieser Befund stimmt mit Beobachtungen von Thomson (121) überein, der zeigen konnte, daß der DNS-Gehalt in schnell wachsenden Geweben infolge der erhöhten Mitoserate und der Polyploidie der Zellkerne erhöht ist. Bei einer gleichzeitig von Spielmann (1) durchgeführten DNS-Bestimmung in der entsprechenden Niere ist die DNS-Konzentration sogar 2,5 mal größer als in der normalen Niere des Erwachsenen. Da der Mg-Gehalt pro Gewichtseinheit sehr niedrig ist, ergibt sich für den Mg/DNS-Quotienten und somit für den Mg-Gehalt der foetalen Zelle ein extrem niedriger Wert. Es ist sicher nicht berechtigt, aus der Analyse eines Organes Schlüsse zu ziehen. Vielleicht kann man aber diesen Befund dahingehend interpretieren, daß die unreife Leberzelle eine geringe Enzymaktivität, und somit auch einen niedrigen Gehalt an Enzymaktivatoren hat. Die Anmerkung Lette-

reres (130), daß der Wassergehalt in carcinomatösen Geweben erhöht ist, scheint nach unseren Befunden auch für das hepatozelluläre Carcinom zu gelten. Der höhe DNS-Gehalt ist in diesem Falle nach Thomson (121) nicht so sehr die Folge einer Zunahme des DNS-Gehaltes der Zellkerne (Polyploidie), als vielmehr das Ergebnis der Zunahme der Zellzahl pro Gewichtseinheit. Nach seinen Beobachtungen waren Tumorzellen halb so groß wie normale Zellen. Der Mg-Gehalt pro Gewichtseinheit ist bei den hepatozellulären Carcinomen, die auf dem Boden einer Cirrhose entstanden sind, deutlich erhöht. Da der DNS-Gehalt/Gewichtseinheit relativ stärker als der Mg-Gehalt/Gewichtseinheit vermehrt ist (vgl. Tab. 11), ist das Mg/DNS-Verhältnis (Q) verglichen mit dem Normalwert geringfügig erniedrigt und entspricht dem Mg/DNS-Verhältnis bei Cirrhosen. Der Mg-Gehalt der Zelle einer cirrhotischen Leber scheint sich demnach bei maligner Ausartung nicht wesentlich zu verändern.

Der Vollständigkeit halber seien noch die Ergebnisse von Spielmann (1) erwähnt, der gleichzeitig den Mg-Gehalt der Niere bei der Lebercirrhose sowie den Serum-Mg-Gehalt bei der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte bestimmte. Nach seinen Untersuchungen ist der Mg-Gehalt der Niere bei der Lebercirrhose nicht verändert. Die Auswertung der für die Bestimmung des Magnesiums im Serum herangezogenen Tiere ergab die überraschende Tatsache, daß stärkere Fibrosen bzw. Cirrhosen (Grad II und III) überwiegend bei männlichen Tieren auftreten. Der Mg-Gehalt im Serum war nur bei männlichen Tieren signifikant erniedrigt. Zwischen dem Grad der Fibrose und der Verminderung des Magnesiums im Serum besteht aber keine eindeutige Beziehung.

Diskussion der Ergebnisse

Isolierte quantitative Bestimmungen von Mineral- und Spurenelementen in Organen sind nach dem heutigen Stand der Pathophysiologie nicht sehr aufschlußreich. Falls nicht gerade eine extreme Speicherung eines Elementes in einem Organ vorliegt, sind entsprechende Analysen sehr schwer zu interpre-

tieren. Maßhoff (72) unterscheidet zwischen dem Gesamtmetallgehalt eines Organes und dem "disponiblen" Metallgehalt, der relativ gering ist. Vermehrungen oder Verminderungen betreffen in der Regel nur diesen "disponiblen" Metallgehalt. Nach den Untersuchungen von Aikawa (10) gilt diese Überlegung auch für den Mg-Stoffwechsel. Eventuelle Veränderungen des Organmetallgehaltes (Metallgehalt/Gewichtseinheit) sind nur bei "Zusammenfügung von Teilergebnissen ausverschiedenen Arbeitsgebieten" (72) interpretierbar.

Bei der Bestimmung des Mg-Gehaltes der Leber ließen wir uns von ähnlichen Gedankengängen leiten. 1. Führten wir gleichzeitig DNS-Analysen durch, die uns einen Aufschluß über die Zellzahl geben sollten, 2. nahmen wir parallel Untersuchungen an autoptisch gewonnenem Material und an Lebern von Ratten durch, bei denen experimentell mit CCl_4 eine Cirrhose erzeugt war. 3. Untersuchten wir zusammen mit Spielmann (1) den Mg- und DNS-Gehalt der Niere sowie den Mg-Gehalt des Blutserums bei der experimentellen Lebercirrhose der Ratte. 4. Fertigten wir von allen untersuchten Organen histologische Schnitte an und versuchten eine Beziehung zu den chemischen Analysen herzustellen. Erst die Berücksichtigung aller Untersuchungsergebnisse und die Auswertung der entsprechenden Literatur ermöglichte eine Aussage über Störungen des Magnesium-Stoffwechsels in der Leber bei der Cirrhose.

Da die quantitativen Mg- und DNS-Analysen je nach der angewandten Methode verschieden ausfallen, mußten wir zunächst an entsprechenden Organen Normalwerte bestimmen. Wir verwendeten dazu Leberstückchen von Menschen, die plötzlich an Herz-Kreislaufversagen oder an den Folgen eines Unfalls verstorben sind. Analoge Untersuchungen an Ratten erfolgten bei Kontrolltieren, die unter denselben Bedingungen wie die Versuchstiere gehalten worden sind. Unter diesen Voraussetzungen hat sich ergeben, daß der Mg-Gehalt der Leber bei Mensch und Ratte gleich hoch ist (s. Tabelle 6). Der Mg-Gehalt der Leber des Menschen liegt etwa an der oberen Grenze der in der Literatur angegebenen Werte, während der Mg-Gehalt der Rattenleber den in der Literatur angegebenen Wert übersteigt. Ob dieser Be-

fund auf einer Mg-reichen Ernährung oder auf einer Spezieseigenschaft unserer Versuchstiere beruht, konnten wir nicht klären. Die DNS-Konzentration der menschlichen Leber liegt um ca. 50 % höher als die der Rattenleber. Grundsätzlich kann eine Vermehrung des DNS-Gehaltes pro Gewichtseinheit durch eine Polyploidie der Zellkerne (121), durch eine größere Zellzahl pro Gewichtseinheit (121), oder durch eine Infiltration von Entzündungszellen (127) oder anderen Zellen eintreten. Da wir nach dem histologischen Bild in den "normalen" menschlichen Lebern keine Entzündungszeichen feststellen konnten, müßte durch spezielle histologische Untersuchungen geklärt werden, ob eine der beiden anderen Möglichkeiten in Betracht kommt.

Sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte kommt es im Falle der Lebercirrhose zu Veränderungen des Mg- und des DNS-Gehaltes pro Gewichtseinheit. Abbildung 2 zeigt, daß der Mg-Gehalt bei der experimentellen Lebercirrhose der Ratte im Verlauf der Behandlung in den letzten drei Monaten nahezu linear abnimmt, während der DNS-Gehalt linear zunimmt. Bei der menschlichen Lebercirrhose waren aus methodischen Gründen keine fortlaufenden Kontrollen möglich, jedoch ließ sich auch hier in cirrhotischen Lebern eine deutliche DNS-Vermehrung sowie eine Abnahme des Mg-Gehaltes pro Gewichtseinheit nachweisen (vgl. Tab. 7 und 8). Vergleiche mit dem histologischen Bild ergeben, daß der Mg-Gehalt/Gewichtseinheit bei der Lebercirrhose mit zunehmendem Grad der Fibrose abnimmt (s. Tab. 8). Dieser Befund gilt besonders für die experimentelle CCl_4-Cirrhose der Ratte.

Da die isolierte Analyse von Metall- und Spurenelementen nach den Untersuchungen von Maßhoff (72), Long (76) und anderen Autoren zu schwer interpretierbaren Ergebnissen führt, bezogen wir den Mg-Gehalt auf die Zellzahl, die sich indirekt mittels Bestimmung des DNS-Gehaltes ermitteln läßt.

Bei den DNS-Analysen erhält man allerdings (ähnlich wie bei Bestimmungen des Mg-Gehaltes) niemals die absolute Organ-Konzentration, da die Werte je nach der Untersuchungsmethode

schwanken. Thomson et al. (121) konnten zeigen, daß die von uns verwendete Bestimmungsmethode mit Diphenylamin zu relativ hohen Werten führt. Außerdem ist der DNS-Gehalt vom Grad der Polyploidie der Zellkerne und gegebenenfalls von der Zahl der eingewanderten Zellen abhängig. Der Grad der Polyploidie kann von Organ zu Organ wechseln. Nach Thomson et al. (121) enthält die Leber erwachsener Ratten besonders viele polyploide Zellkerne und binukleäre Zellen. Nach Tabelle 6 ist der DNS-Gehalt eines Organs speziesabhängig. Ob dabei die Zellgröße, eine Polyploidie der Zellkerne, oder die Kernzahl pro Zelle eine Rolle spielt, konnten wir auf Grund der chemischen Analysen und der mit Standardfärbungen ausgeführten histologischen Untersuchungen nicht entscheiden. Die von uns durchgeführten DNS-Bestimmungen erlauben also keinen Rückschluß auf die wahre Zellzahl (höchstens - unter Berücksichtigung des methodischen Fehlers - auf die Zahl der Chromosomensätze). Da aber anzunehmen ist, daß Grad der Polyploidie und Zahl der Kerne pro Zelle in der Leber einer bestimmten Spezies nahezu konstant sind, kann man vermuten, daß der DNS-Gehalt der Zellzahl proportional ist.

Bei der Bestimmung des Mg-DNS-Verhältnisses (Q) in der "normalen" Leber von Mensch und Ratte ergibt sich auf Grund der hohen DNS-Konzentration für die menschliche Leber ein um etwa 50 % niedrigerer Wert (s. Tab. 9). Im Falle der Lebercirrhose des Menschen besteht eine geringfügige Erniedrigung. Dagegen nimmt das Mg-DNS-Verhältnis bei der experimentellen Lebercirrhose der Ratte signifikant ab ($p < 0{,}01$).

Kühn und Kuntz (133) sowie andere Autoren weisen darauf hin, daß die experimentelle Schädigung der Leber im Tierversuch nicht unbedingt zu denselben biochemischen bzw. enzymatischen oder histologischen Veränderungen führen muß wie die Schädigung der menschlichen Leber im Verlauf einer akuten Virushepatitis. Diese Feststellung dürfte wohl auch für den Vergleich zwischen der menschlichen Lebercirrhose und der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte gelten. Eine Interpretation entsprechender Befunde bei der Cirrhose von Mensch und Ratte ist daher nur möglich, wenn die unterschiedlichen Vor-

aussetzungen berücksichtigt werden. So brauchen bei der experimentellen CCl_4-Cirrhose beispielsweise nicht die in Tabelle 3 aufgeführten Begleitkrankheiten, die auf den Mg-Haushalt einen mehr oder weniger großen Einfluß haben, berücksichtigt werden. Spielmann (1) weist beispielsweise darauf hin, daß ein großer Teil der Kranken mit Lebercirrhosen gleichzeitig an einer Nephrose leidet, die nach Tabelle 3 zu einem Mg-Überschuß führen kann. Außerdem handelt es sich bei den im Sektionsgut vorkommenden Fällen stets um Kranke, bei denen vor dem Tode eine mehr oder weniger eingreifende Therapie durchgeführt wurde. Nach Tabelle 3 führen parenterale Mg-freie Infusionen über längere Zeit zu einem Mg-Mangel. Andererseits werden bei der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte in etwa 20 % der Fälle (93) spezifische Nierenschädigungen erzeugt, die sich wahrscheinlich auch auf den Mg-Haushalt auswirken.

Nach dem histologischen Bild zeigte sich allerdings eine erstaunliche Übereinstimmung zwischen dem Endstadium der experimentellen CCl_4-Cirrhose der Ratte und der menschlichen Lebercirrhose. Da die in Tabelle 9 aufgeführte Verminderung des Mg/DNS-Verhältnisses (Q) der Leber bei Mensch und Ratte im Falle der Cirrhose gleichsinnig ist und keine wesentlichen histologischen Unterschiede bestehen, ist ein Vergleich wohl "cum grano salis" zulässig, Die Untersuchungsbefunde sind im Tierversuch wohl deshalb deutlicher, weil hier ein einheitliches Untersuchungsmaterial zugrunde liegt und durch die CCl_4-Applikation ein gleichartiges, lediglich von der Zeit abhängiges Schadensbild erzeugt wird.

Verschiedene Autoren (12, 73, 75, 77) konnten bisher zwischen dem Grad der Lebercirrhose bzw. dem histologischen Bild und den klinischen oder biochemischen Befunden keine Beziehung herstellen. Nach Tabelle 10 besteht zwischen dem Mg/DNS-Verhältnis (Q) und der Schwere der Cirrhose (nach dem histologisch feststellbaren Grad der Fibrose und dem Ausmaß der Rundzelleninfiltration bestimmt) eine deutliche Beziehung. Auch hier führten Analysen der mit CCl_4 erzeugten cirrhotischen Leber der Ratte zu deutlicheren Ergebnissen. Abbildung 3 veranschaulicht, daß die Beziehung zwischen dem Schweregrad der

Cirrhose und dem Mg/DNS-Verhältnis (Q) nahezu linear ist. Da der DNS-Gehalt nach unseren Befunden mit dem Grad der Entzündung zunimmt (s. Tab. 7) und der Mg-Gehalt/Gewichtseinheit mit zunehmender Intensität der Fibrose abnimmt (s. Tab. 8), läßt sich die Verminderung des Quotienten Mg/DNS bei der Lebercirrhose durch das vermehrte Auftreten von Entzündungs- und Bindegewebszellen hinreichend erklären. Nach Tabelle 2 muß eine Vermehrung des Mg-armen Bindegewebes der Leber geradezu notwendig zu einem niedrigen Mg-Gehalt des Organs führen. Das Leberparenchym dürfte wohl nur unwesentlich zu der festgestellten Erniedrigung des Mg-Gehaltes pro Zellzahl beitragen.

Der Mg-Gehalt der einzelnen Parenchymzelle der Leber ist nach den vorliegenden Untersuchungen im Falle der Cirrhose praktisch unverändert. Dieses Ergebnis steht nicht damit im Widerspruch, daß das Serum-Mg (12, 39, 47, 48, 58, 74, 75, 77) und eventuell der intrazelluläre Mg-Gehalt mancher Organe (77, 78) bei der Lebercirrhose vermindert sind. Aikawa (10) berichtet, daß bei Tieren, die mit einer Mg-armen Diät ernährt wurden und dabei typische Mg-Mangelsymptome entwickelten, deutliche Mg-Verschiebungen innerhalb des Organismus zu verzeichnen waren. In der Leber ließ sich sogar ein Anstieg der Mg-Konzentration nachweisen, während der Mg-Gehalt des Knochens abnahm. Das aus Tabelle 10 ersichtliche höhere Mg/DNS-Verhältnis bei leichten Fibrosen der menschlichen Leber könnte ein Hinweis auf eine mögliche Mg-Speicherung sein. Wahrscheinlich ist dieser Befund aber auf die geringe Zahl der untersuchten Organe sowie auf gleichzeitig bestehende Begleitkrankheiten bzw. auf vorausgegangene therapeutische Maßnahmen zurückzuführen.

Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Verminderung des Magnesium-Gehaltes der Gesamtleber bei konstantem oder eventuell geringfügig vermehrtem Mg-Gehalt der Parenchymzellen läßt also keinen Schluß auf Veränderungen des Mg-Haushaltes des Gesamtorganismus zu. Sieht man diesen Befund aber im Zusammenhang mit den Untersuchungen anderer Autoren, so ist eine Mg-Verarmung des Organismus bei der Lebercirrhose doch sehr wahrscheinlich. Berücksichtigt man die klinisch positi-

ven Erfahrungen mit einer Metallsubstitutionstherapie (72), insbesondere die Erfolge mit Magnesiumpräparaten bei Leberparenchymschäden (58, 77, 78), so kommt man zu dem Schluß, daß dem Magnesiumstoffwechsel in der klinischen Routine mehr Beachtung geschenkt werden sollte. Die Entwicklung eines speziellen Absorptionsspektrographen (44, 57), mit dem exakte Mg-Analysen in biologischem Material (insbesondere im Blutserum) rasch durchgeführt werden können, sowie die sich ständig weiter entwickelnde Isotopenmedizin (vgl. 77) könnten dieser Forderung vielleicht in den nächsten Jahren Rechnung tragen.

Zusammenfassung

1. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Magnesiumgehalt der Leber bei der Lebercirrhose.

2. Entsprechende Untersuchungen erfolgten an autoptisch gewonnenem Material aus dem Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Freien Universität Berlin und an Lebern von Ratten, bei denen experimentell eine CCl_4-Cirrhose ("Modellcirrhose") erzeugt wurde.

3. Die ermittelte Mg-Konzentration der Organe wurde auf den der Zellzahl proportionalen DNS-Gehalt bezogen. Auf diese Weise ist ein Schluß auf den Mg-Gehalt der Leberparenchymzelle möglich.

4. Dabei hat sich ergeben, daß der Mg-Gehalt bezogen auf die Gewichtseinheit im Falle der Cirrhose beim Menschen deutlich, bei der Ratte signifikant gesenkt ist. Zwischen der Erniedrigung des Gesamt-Mg in der Leber und dem histologisch feststellbaren Ausmaß der Fibrose besteht eine Beziehung.

5. Der DNS-Gehalt der Leber ist bei der Lebercirrhose infolge der gleichzeitigen fibroplastischen Entzündung mit Rundzelleninfiltration in Abhängigkeit vom histologisch feststellbaren Grad der Entzündung bei Mensch und Ratte signifikant erhöht.

   Bei Ratten zeigte sich während der Versuchsdauer in den letzten Monaten ein nahezu linearer Anstieg des DNS-Gehaltes.

6. Bei Bezug des Mg-Gehaltes auf die DNS-Konzentration ergibt sich besonders für die Lebercirrhose der Ratte eine deutliche Verminderung des Mg-Gehaltes pro Zellzahl (Mg/DNS).

7. Nach Vergleichen mit dem histologischen Bild ist die Verminderung des Quotienten Mg/DNS hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß an Stelle des Mg-reichen Parenchymgewebes das für die Cirrhose charakteristische (Mg-arme) mesenchymale Gewebe (Bindegewebe und Entzündungszellen) tritt.

8. Bei der Ratte besteht zwischen der Schwere der CCl_4-Cirrhose (ermittelt durch Graduierung des histologischen Bildes

nach Fibrosegrad und Stärke der Entzündung) und dem biochemisch festgestellten Mg/DNS-Verhältnis der Leber eine nahezu lineare Beziehung.

Die biochemische Analyse des Mg- und DNS-Gehaltes der Leber erlaubt also eine Aussage über den Schweregrad der Cirrhose.

9. Der Mg-Gehalt der Leberparenchymzellen ist wahrscheinlich nur unwesentlich verändert.
10. Die vorliegenden Untersuchungen lassen keinen Rückschluß auf Störungen des Mg-Haushaltes des Gesamtorganismus zu.
11. Lebern mit hepatozellulären Carcinomen, die auf dem Boden einer Cirrhose entstanden sind, haben einen erhöhten Wassergehalt. Der Mg-Gehalt/Gewichtseinheit und der DNS-Gehalt/Gewichtseinheit sind erhöht. Das Mg/DNS-Verhältnis entspricht aber der cirrhotischen Leber. Der Mg-Gehalt der Zelle einer cirrhotischen Leber scheint sich demnach bei maligner Ausartung nicht wesentlich zu verändern.
12. Einer Einzelbeobachtung zufolge ist der Mg-Gehalt der foetalen Leber bei gleichzeitiger Vermehrung des DNS-Gehaltes erniedrigt. Dementsprechend liegt ein am Quotienten Mg/DNS ablesbarer abnorm niedriger intrazellulärer Mg-Gehalt vor.
13. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist eine Störung des Mg-Stoffwechsels des Gesamtorganismus bei der Lebercirrhose nicht auszuschließen; bei Berücksichtigung der entsprechenden Literatur ist sie sogar sehr wahrscheinlich. Dem Mg-Stoffwechsel bei der Lebercirrhose sollte daher in der klinischen Routine mehr Beachtung geschenkt werden.

Literatur

1. Spielmann, H.
Inaug. Diss., Med. Fak. Freie Universität Berlin, Berlin 1968
2. J. v. Liebig
Die Org. Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie. Braunschweig 1840
3. Zit. nach Aikawa, J. K.
The role of Magnesium in biologic process. Springfield 1963, p. 16
4. Zit. nach Aikawa, J. K.
The role of Magnesium in biologic process. Springfield 1963, p. 16
5. Bersin, T.
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente Frankfurt 1963, S. 260
6. Mac Intyre, I., Wooton, J. D. P.
Ann. Rev. Biochem. 29, 642, 1960
7. Lang, K. und Schoen, R.
Die Ernährung - Physiologie, Pathologie und Therapie - Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
8. Tibbets, N. D. and Aub, J. C.
J. Clin. Invest. 16, 491, 1937
9. Altman, I. L.
Blood and other body fluids, Biological Handbooks, Washington D. C., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 1961
10. Aikawa, J. K.
The role of Magnesium in biologic Process. Springfield 1963
11. West, E. S. and Todd, W. R.
Textbook of Biochemistry, New York 1953
12. Duncan, G. G. ed.
Diseases of Metabolism, London 1964
13. Briggs, A. H., Holland, W. C., Klein, R. L.
Molekulare Pharmakologie, dtsch., Stuttgart 1967
14. Zit. nach Manery, J. F.
Water and Electrolyte Metabolism, Phys. Rev. 34, 417, 1954

15. Raaflaub, J.
Helv. Physiol. Pharm. Act. 11, 142, 1953
16. Friedel, W.
Naturwissenschaften 49, 391, 1962
17. Ingraham, L. L. and Green, D. E.
Science 128, 310, 1958
18. Kornberg, A.
Angew. Chemie 72, 231, 1960
19. Weil, P. and State, D.
Surg. Gynec. Obstet. 107, 483, 1958
20. Aikawa, J. K.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 363, 1960
21. Kumar, M. A., Foster, G. V., Mac Intyre, J.
Lancet 2, 480, 1963
22. Thannhauser (Hrsgb.)
Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten
bearbeitet von N. Zöllner, Stuttgart 1957
23. Mac Intyre, J., Boss, S., Troghton, V. A.
Nature 198, 1058, 1953
24. Hanna, S.
Metabolism 10, 735, 1961
25. Meintzer, R. B. und Steenbock, H.
J. Nutr. 56, 285, 1955
26. Alcock, N., Mac Intyre, J.
J. Clin. Sc. 22, 185, 1962
27. Mac Intyre, J., Davidssohn, D.
Bioch. J. 70, 456, 1958
28. Smith, R. H.
J. Biol. Chem. 71, 609, 1959
29. Duckworth, G., Gooden, W. and Wanncock, E. M.
Biochem. J. 34, 97, 1940
30. Thiers, R. E., Vallee, B. L.
Bioch. J. 226, 911, 1957
31. Thiers, R. E.
Zit. bei Wacker, W. E. L. und Vallee, B. L.
New. England J. Med. 259, 432, 1958
32. Vitale, J. J.
J. Biol. Chem. 226, 597, 1957

33. Greenberg, D. M., Anderson, C. E., Tufts, E. V.
Am. J. Physiol., 121, 424, 1936
34. Barron, G. B., Brown, S. O., Pearson, P. B.
Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y. 70, 220, 1949
35. Fitzgerald, M. G., Fourman, P.
Clin. Sci. 15, 635, 1956
36. Barnes, B. A., Cope, O., Harrison, T.
J. Clin. Invest. 37, 430, 1958
37. Aikawa, J. K., Gordon, J. S., Rhoades, E. L.
J. appl. Physiol. 15, 503, 1960
38. Fraser, R.
J. Lab. Clin. Med. 38, 809, 1951
39. Wallach, S., Cahill, L. N., Rogan, F. H., Jones, H. L.
J. Lab. Clin. Med. 59, 195, 1962
40. Baldauf, H.
Medizinische Inauguraldissertation, München
Med. Fakultät 1953
41. Lucchi, G.
Giorn. Clin. Med. 15, 894, 1934
Zit. nach Briggs, A. H., Holland, W. C., Klein, R. L.
Molekulare Pharmakologie, Stuttgart 1967
42. Roy, A.
Ann. Biochem. Exper. Med. 2, 1, 1942
43. Fidler, A.
Physiol. et Path. Gen. 32, 1124, 1934
Zit. nach Baldauf, H.
Med. Inauguraldiss., München, Med. Fakultät 1953
44. Hüter, W.
Wschr. Kinderheilkunde 112, 16, 1964
45. Smith, W. O., Hammarsten, J. F.
J. Amer. Med. Ass. 174, 77, 1960
46. Kalbfleisch, J. M., Lindemann, R. D., Glinn, E. H., Smith,
J. Clin. Invest. 42, 1471, 1963
47. Stutzman, F. L. and Amatuzio, D. S.
J. Lab. Clin. Med. 41, 215, 1953
48. Flink, E. B.
J. Amer. Med. Ass. 160, 1406, 1956
49. Martin, H. E., Mehl, J., Wertman, M.
Med. Clin. North Amer. 36, 1157, 1952

50. Randall, R. E. jr., Rossmeisl, E. C., Bleifer, K. H.
Ann. Int. Med. 50, 257, 1959

51. Shohl, A. T.
Mineralmetabolism, Am. Soc. Monograph. Series No 82,
New York 1939

52. Magnus - Levy, A.
Bioch. Zschr. 24, 336, 1910

53. Truniger, B.
Wasser- u. Elektrolyt-Fibel, Stuttgart 1967

54. Popper, H. und Schaffner, F.
Die Leber, Stuttgart 1961 dt.

55. Hoppe - Seyler - Thierfelder
Handbuch der Biochemie,
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

56. Wallach, S., Bellavia, J. V., Schorr, J., Gamponia, P. J.
Endocrinology 79, 773, 1966

57. Hänze, S.
Deutsche Med. Wochenschrift 44, 1958, 1965

58. Flink, E. B., Stutzman, F. L., Anderson, A. R., Fraser, R.
J. Lab. Clin. Med. 43, 169, 1954

59. Blake, J. A.
Surg., Gynec., Obstetr. 2, 541, 1906
Zit. nach Aikawa, J. K., The Role of Magnesium in
Biologic. Process, Springfield 1963

60. Prichard, J. A.
Surg., Gynec., Obestet. 100, 131, 1955

61. Gutensohn, W.
Hippokrates 8, 311, 1965

62. Seyle, H.
Münch. Med. Wschr. 101, 20, 1959

63. Pezold, H., Schauer, K.
Dtsch. Zschr. Verdauungskrankheiten 23, 37, 1963

64. Murray-Lyon, I.
Histogenesis of Cirrhosis of the Liver, Stud. Journ.
Edinburgh 1963

65. Scribner, B. H.
Metabolism 5, 468, 1956

66. Artman, E. L. und Wise, R. A.
Ann. Int. Med. 15, 459, 1953

67. Aikawa, I. K., Felts, K. H., Harrel, G. T.
Gastroenterology 24, 437, 1953
68. Amatuzio, D. S., Stutzman, F., Shrifter, N.
J. Lab. Clin. Med. 39, 26, 1952
69. Talley, B. R., Schedl, H. P., Clifton, I. A.
Gastroenterology 47, 382, 1964
70. Gross, W. E., Ruhl, E.
Klin. Wochenschrift 38, 180, 1960
71. Seven-Johnson
Metal Binding in Medicine, Philadelphia-Montreal 1960, S. 59
72. Maßhoff, W.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 35 Tgg., 229, 1951
73. Gerlach, W.
Virchows Archiv 294, 171, 1934
74. Mac Intyre, I., Hanna, S., Booth, C. C., Read, A. E.
Clin. Sc. 20, 297, 1961
75. Wacker, W. E. C., Vallee, B. L.
New England Journal of Medicine 259, 431, 1958
76. Long, C.
Biochemists Handbook, London 1961, S. 676
77. Martin, H. E., Bauer, F. K.
Proc. Royal Soc. Med. 55, 912, 1962
78. Küchel, O. A., Donocik, I.
Kapitola Vnitrni, Lek. 7, 378, 1961
Zit. nach Acta hepato-splen. 8, 388, 1961
79. Hänze, S.
Der Magnesium-Stoffwechsel.
Physiologie und Klinik, Stuttgart 1962
80. Ref. Nr. 1015
Acta hepato-splen. 11, 48, 1964
81. Mc. Collister, R. I., Flink, E. B., Doe, R. P.
J. Lab. Clin. Med. 55, 98, 1960
82. Chart, I. I., Shipley, E. S.
J. Clin. Invest. 32, 560, 1953
83. Conn, J.
J. Lab. Clin. Med. 45, 3, 1955
84. Mac Intyre, J.
Advances in Int. Med., Vol. XIII, 1967

85. Marri, G., Calandra, P.
Minerva Med. 54, 145, 1963

86. Nunnely, F.
Brit. Med. Journ. 1, 685, 1867
Zit. n. Murray-Lyon, I., Diss. Edinburgh Univ. unpubl. 1965

87. Sansom, A. E.
Brit. Med. Journ. 2, 206, 1867
Zit. n. Murray-Lyon, I., Diss. Edinburgh Univ. unpubl. 1965

88. Smith, P.
Lancet 1, 60, 693, 762, 791, 1867
Zit. n. Murray-Lyon, I., Diss. Edinburgh Univ. unpubl. 1965

89. Lacquet, A. M.
Arch. Path. 14, 164, 1932

90. Cameron, G. R., Karunaratne, W. A. E.
J. Path. Bact. 42, 1, 1936

91. Stille, G., Wachter, H. P.
Acta hepatologica 1, 1, 1953

92. Stenger, R. I.
Exp. Molec. Path. 4, 357, 1965

93. Partenheimer, R. C., Citron, D. S.
Arch. Int. Med. 89, 216, 1952

94. Alterman, K.
Am. med. Ass. Arch. Path. 57, 12, 1954
Zit. n. acta hepat. 1, Ref. II/47, 1953

95. Hausschildt, L.
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, Leipzig 1960

96. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie
Hrsg. F. Henke und O. Lubarsch
Bd. 10, S. 270, Berlin 1930

97. Chatterjee, A.
Experientia 22, 395, 1966

98. Calvert, D. N., Brody, T. M.
Am. J. Physiol. 198, 669, 1960

99. György, P., Seifter, I., Tomarelli, R. M., Goldblatt, H.
J. Exp. Med. 83, 449, 1946

100. Eschenbrenner, A. B., Miller, E.
Science 102, 302, 1945

101. Reddy, G. D., Krishnamurthy, K. R., Bhasker, G. R.
Arch. Path. 74, 73, 1962
102. György, P., Goldblatt, H.
Fed. Proc. 4, 155, 1945
103. Glynn, L. E. und Himsworth, H. P.
Clin. Sci. 6, 235, 1948
104. Christie, G. S. und Judah, I. D.
Proc. Rox. Soc., Serie B, Biol. Sc. (London)
142, 241, 1954
105. Recknagel, R. O., Lombardi, B.
J. Biol. Chem. 236, 564, 1961
106. Rees, K. R., Shinha, K. P.
J. Path. Bact. 80, 297, 1960
107. Maling, H. M., Horning, G. M., Butler, W. M.,
Highman, B., Brody, B. B.
Fed. Proc. 19, 229, 1960
108. Drill, V. A.
Pharmacol. Rev. 4, 1, 1952
109. Slater, T. F.
Kongr. Zbl. Ges. Inn. Med. 228, 430, 1966
110. Mc Iver, M. A., Winter, E. A.
Arch. Surg. 46, 171, 1943
111. Daniel, P. M., Prichard, M. L.
J. Path. Bact. 64, 53, 1952
112. Shank, R. E., Morrison, G., Chang, C. H.,
Karl, I., Schartz, R.
J. Histoch. Cytoch. 7, 237, 1959
113. Novikoff, A. B.
J. Histochem. Cytochem. 7, 240, 1959
114. Daniel, P. M., Prichard, M. L.
J. Path. Bact. 64, 53, 1952
Zit. n. Daniel, P. M., Prichard, M. L.
J. Exp. Med. 75, 1, 1961
115. Wroblewski, F., La Due, La Due, J. S.
Ann. Int. Med. 43, 345, 1955
116. Murray-Lyon, I.
Diss. Edinburgh,Univ. unpubl. 1965
117. Smetana, H.
Arch. Int. Med. 63, 760, 1939
118. Citron, D. S.
Arch. Int. Med. 89, 216, 1952

119. Kühns, K.
Kongr. Ber. der 44. Tagung d. Nordwestdeutschen Ges. für Inn. Med., Hamburg 1955

120. Thiers, R. E., Reynolds, E. S., Vallee, B. L.
J. Biol. Chem. 235, 2130, 1960

121. Thomson, R. Y., Heagy, F. C., Hutchison, W. C., Davidson, I. N.
Bioch. Journal 53, 461, 1953

122. Orange, M., Rhine, H. C.
J. Biol. Chem. 189, 379, 1951

123. Günther, T.
Mündliche Mitteilung, Physiol. Chem. Inst. der F.U. Berlin

124. Cerrioti, G.
J. Biol. Chem. 214, 59, 1955

125. Burton, K.
Biochem. Journal 62, 315, 1956
Zit. n. Hinsberg-Lang, Med. Chem., München 1957, S. 713

126. Block, W. D., Cornish, H. H.
Proc. Soc. Exp. Biol. 97, 178, 1958

127. Hoffman, I., Hinnes, M. B., Lapan, S., Riszki, R., Post, I.
a) Arch. Path. 59, 429, 1955
b) Arch. Path. 60, 10, 1955

128. Hoppe-Seyler-Thierfelder
Handbuch der Biochemie
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960, Bd. IV,
2. Teil, S. 1310

129. Bengmark, S., Olsson, R.
Acta hepato-splen. 13, 373, 1966

130. Letterer, E.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, Stgt. 1959, S. 597

131. Kaunitz, H., Selzer, L.
Zschr. Ges. Exp. Med. 102, 349, 1938

132. Schneider, W. C., Potter, V. R.
J. Biol. Chem. 177, 893, 1949

133. Kühn, H. A., Kuntz, E.
Med. Klinik 48, 1853, 1967

134. Geigy (Documenta-)
Wissenschaftliche Tabellen, Basel, 1955, S. 30

Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Maßhoff danke ich für die Themenstellung sowie für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die großzügige Unterstützung unserer Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Th. Günther (Physiologisches Institut der Freien Universität Berlin) danke ich für die wertvollen Hinweise bei der Durchführung unserer biochemischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 22. 6. 1941 wurde ich als erster Sohn des Postbeamten Fritz Ludwig Wilke und seiner Ehefrau Minna Louise Wilke, geb. Gerwenat, in Bremen geboren. Vom April 1948 bis zum März 1954 besuchte ich in Bremen die "Grundschule" und bis zur Reifeprüfung im Februar 1961 ein mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium.

Nach dem Abitur immatrikulierte ich mich an der Universität Münster i. Westf., um Medizin zu studieren. 1962 bestand ich die naturwissenschaftliche und nach dem 5. vorklinischen Semester (1963) die ärztliche Vorprüfung mit "sehr gut". Anschließend studierte ich an den Universitäten Freiburg i. Brsg. und Wien und vom Sommersemester 1965 an in Westberlin. Am 1. 9. 1967 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß der Freien Universität Berlin das Medizinische Staatsexamen mit der Note "gut".

Vom Oktober 1967 bis März 1968 war ich als Medizinalassistent an der 1. Medizinischen Klinik der F. U. Berlin tätig. Zur Zeit setze ich meine Ausbildung auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Emden fort.